

**TESIS DOCTORAL**

**MARÍA ALEJANDRA EGUI ROJO**

**TÍTULO: TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD  
DE LA PEYRONIE MEDIANTE EXTENSOR PENEANO Y CORRELACION  
MEDIANTE ULTRASONIDO**

**DIRECTORES:** JUAN IGNACIO MARTINEZ-SALAMACA  
DOCTOR EN CIRUGÍA. COLABORADOR  
DOCENTE. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA.  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

PROFESOR JOAQUÍN A CARBALLIDO  
RODRIGUEZ. CATEDRÁTICO DEL  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE  
MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
MADRID.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
2015**

D. Juan Ignacio Martínez Salamanca, Doctor en Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid. Colaborador docente del Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid y D. Joaquín A Carballido Rodríguez, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid

## **CERTIFICAN**

Que Dña **María Alejandra Egui Rojo**, natural de Caracas-Venezuela, con DNI 05459099-A. Licenciada en Medicina. Especialista en Urología y Médico Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Fuenlabrada, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento directo el trabajo de investigación **“TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE MEDIANTE EXTENSOR PENEANO Y CORRELACION MEDIANTE ULTRASONIDO”** y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, 20 de Marzo de 2015

Fdo. Dr. JI Martínez Salamanca

Fdo. Prof. J Carballido Rodríguez

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**



**TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE LA  
PEYRONIE MEDIANTE EXTENSOR PENEANO Y CORRELACION MEDIANTE  
ULTRASONIDO**

**TESIS DOCTORAL**

Dra. María Alejandra Egui Rojo  
Marzo de 2015.

## **Agradecimientos:**

En primer lugar quiero agradecer a mi familia, que son el pilar fundamental de mi vida, gracias a su apoyo incondicional y por estar siempre presentes a pesar de la distancia.

A mi madre, por inculcarme su gran fortaleza y capacidad de salir adelante en los momentos difíciles, por estar en todas partes, por todo el esfuerzo que ha hecho a lo largo de tantos años para que nunca faltara nada, por mantener a la familia unida, por quererme, en fin, por tantas cosas... a mis hermanas, gracias por su apoyo y gracias por cuidarla. En fin.... gracias por tanto.

A mi papá, donde quiera que estés, por ser mi ejemplo a seguir, por entenderme y quererme tanto, porque nunca voy a querer a nadie como te quise a ti, porque todos mis logros son tuyos, porque sin ti, la vida no es lo mismo...

A Luisma, mi pareja, mi compañero, mi amigo, mi confidente, gracias por estar ahí, por aguantarme, por darme ánimos, por compartir tu vida conmigo, gracias por todo.

A Juan Ignacio Martínez Salamanca, mi maestro, mi tutor, mi adjunto, mi amigo. Gracias por creer en mí desde el principio y gracias por estar ahí para mostrarme el camino siempre que lo necesito.

A mis niñas Lucía Osorio, Estefanía Linares, Jennifer Areche, Marta Rodríguez-Izquierdo, Patricia Ramírez y María Rodríguez-Monsalve, por ser mis compañeras en esta aventura de la medicina llamada Urología, por todas las cosas buenas y malas que hemos vivido juntas y que nos han hecho sentir como hermanas, por todo su apoyo y comprensión en los momentos difíciles, las quiero.

Al profesor Joaquín Carballido, por creer y apoyar esta idea, y por haber guiado mis primeros pasos dentro de la Urología.

A Álvaro Paéz, por creer en mí, por animarme a llevar a cabo este proyecto, por todo su apoyo, por motivarme cada día a ser mejor persona y mejor profesional, por sus sabios consejos, por su capacidad de hacer que nuestro día a día fluya, porque voy contenta a trabajar todos los días...

A mis compañeros del Hospital de Fuenlabrada Luis Crespo, Manuel Álvarez, Roberto Molina, Emilio Ripalda, Rommel Alarcón y por supuesto David Rendón, gracias por todo su apoyo, por estar ahí en los buenos y malos momentos, por ser un equipo de trabajo increíble, por todo lo que hemos crecido y aprendido juntos, porque con ustedes no navego sola.

A mis residentes, Natalia González, Montserrat Dorado, Laura Redón, Hugo Otaola y Lara Sánchez, gracias por su energía y su curiosidad contagiosa, gracias por enseñarnos a enseñar, por darnos ánimos para cada día ser mejores médicos y mejores maestros.

A todo el equipo de enfermería: Nuria Juárez, Mercedes Marín, Ana Isabel Angosto y María Luisa Gálvez Carbonell, gracias por su apoyo y profesionalidad, y por facilitar nuestra labor día a día.

A mis adjuntos, Gabriel Rodríguez-Reina, David Vázquez Alba, Salvador Bustamante Alarma, Juan Diez Diez, Luis del Portillo Sánchez, Diego Rengifo Abbad, Claudio Martínez Ballesteros, Ignacio Sola Galarza, Mario Álvarez Maestro, Ignacio Castellón Vela, Jorge Turo y Javier Sáenz de Medina, porque de no ser por ellos, no estaría donde estoy..

A mis amigos, tanto los que están cerca como a los que están lejos, aunque nunca ausentes. Sobre todo a Ana Sánchez Ramos, Alina Ortega Briones, José Luis Campo-Cañaveral, Enrique Fes Ascanio, Adriana Falco Ambrosino, Rolando Armitano Ochoa, Enrique Francis Santos, Pedro Machado Liendo, Aléx Mjares Briñas, Salvatore Capone. A todos los que no he nombrado, pero que ellos saben quiénes son.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACTC1**- Actina alfa del músculo cardíaco 1
- ASMA**- Actina alfa del músculo liso (alfa smooth muscle actin).
- ADA**- Adenosina deaminasa
- ARNsh**- ARN small hairpin (ARN silenciador de genes de expresión)
- CCh**- Colagensa de Clostridium histolyticum
- DE**- Disfunción eréctil
- DEP**- Dispositivo extensor de pene
- EA** - Efectos adversos
- EDEM**- Epidemiología de la disfunción eréctil masculina (estudio español).
- EDNRB**- Receptor de endotelina tipo B.
- EGR2**- Early growth response protein 2
- EHS**- Erection hardness score
- EMDA**- Electromotive drug administration (Iontoforesis)
- EP**- Enfermedad de La Peyronie
- DM**- Diabetes mellitus
- CMPC**- Guanosil monofosfato cíclico
- FA**- Fase aguda de la enfermedad de La Peyronie
- FGF**- Factor de crecimiento de los fibroblastos
- HIV**- Virus de la Inmunodeficiencia humana
- IIC**- Inyección intracavernosa
- IIEF**- Índice internacional de función eréctil
- IGF**- Insulin growth factor/ factor de crecimiento insulínico
- IL**- Interleuquina
- IP3/DAG**-Inositol trifosfato/ diacilglicerol
- LEOC**- Litotricia extracorpórea con ondas de choque
- MYF5**- Factor miogénico 5.
- NOS**- Sintetasa de óxido nítrico
- iNOS**- Sintetasa de óxido nítrico inducible
- L-NIL**- Inhibidor selectivo de la iNOS
- IPDE5**- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5
- IPP**- Inflatable penile prosthesis (prótesis peneana inflable)
- MMPs**- Metaloproteinasas de la matriz
- NI**- Grupo “no intervención”
- PAI**- Inhibidor del activador del plasminógeno
- PDGF**-Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- PMN**- Polimorfonucleares
- QoL**- Cuestionario de calidad de vida
- ROS**- Especies reactivas de oxígeno

**SEP2**- Sexual encounter profile 2

**SHIM**- Sexual health inventory for men (IIEF-5).

**TFG $\beta$** - Factor de crecimiento transformador beta

**TNF**- Factor de necrosis tumoral

**VAS**- Escala analógica visual (visual analogic scale)

## ÍNDICE

<b>1.1.1. INTRODUCCIÓN</b> .....	7
<b>1.1.2. ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE (EP). MARCO CONCEPTUAL</b> .....	7
1.1.3. HISTORIA .....	7
1.1.4 ETIOLOGIA .....	9
1.1.5 EPIDEMIOLOGIA.....	9
1.1.6 ETIOPATOGENIA.....	11
1.1.7 FISIOPATOLOGIA .....	14
1.1.8 PRESENTACIÓN CLINICA.....	18
1.1.8.A FASE AGUDA: .....	18
1.1.8.B FASE SUBAGUDA: .....	18
1.1.8.C FASE CRÓNICA: .....	18
1.1.9 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	19
1.2.1 PRIMER SINTOMA .....	20
1.2.2 DEFORMIDAD DEL PENE .....	20
1.2.3 DOLOR.....	20
1.2.4 NÓDULO O PLACA .....	20
1.2.5 DISFUNCIÓN ERÉCTIL.....	21
<b>1.3.1 DIAGNÓSTICO</b> .....	22
1.3.2 SINTOMAS ASOCIADOS CON LAS CAUSAS DE LA ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE .....	22
1.3.3 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EP .....	23
1.3.4 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS .....	24
1.3.5 ULTRASONIDO PENEANO.....	24
1.3.6 ASPECTO ULTRASONOGRÁFICO DE LAS LESIONES .....	25
1.3.6.A PLACA CLÁSICA HIPERECOGÉNICA: .....	25
1.3.6.B FIBROSIS SEPTAL:.....	25
1.3.6.C FIBROSIS INTRACAVERNOSA:.....	26
1.3.6.D ADELGAZAMIENTO FOCAL DE LA TÚNICA ALBUGÍNEA:.....	26
<b>1.4.1 TRATAMIENTO CONSERVADOR</b> .....	28
1.4.2 PAPEL DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN EL MANEJO DE LA EP.....	28
1.4.3 CLASIFICACION DE LOS TRATAMIENTOS CONSERVADORES .....	29
1.4.4 FARMACOS ORALES .....	29
1.4.5 PARAAMINO-BENZOATO-POTÁSICO (POTABA):.....	29
1.4.6 VITAMINA E: .....	30
1.4.7 TAMOXIFENO:.....	30
1.4.8 COLCHICINA: .....	31
1.4.9 ACETIL ESTERES DE CARNITINA (ACETIL L-CARNITINA):.....	31



1.4.10 PENTOXIFILINA:	32
1.4.11 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (IPDE5):	32
1.5.1 TRATAMIENTO INTRALESIONAL	33
1.5.2 ESTEROIDES:	33
1.5.3 VERAPAMILO:	33
1.5.4 COLAGENASA	34
1.5.5 INTERFERÓN:	37
1.5.6 LITOTRICIA EXTRACORPÓREA CON ONDAS DE CHOQUE (LEOC):	39
1.5.7 DISPOSITIVOS DE VACÍO:	41
<b>1.5.8 DISPOSITIVOS DE TRACCIÓN:</b>	41
1.6.1 TRATAMIENTO TÓPICO	44
1.6.2 VERAPAMILO TÓPICO:	44
1.6.3 IONTOFORESIS:	45
<b>1.7.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	45
1.7.2 INDICACIONES:	46
1.7.3 VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL PACIENTE	46
1.7.4 CLASIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	48
<b>1.8.1 PROCEDIMIENTOS DE PLASTIA/PLICATURA DE LA TUNICA ALBUGINEA</b>	49
1.8.1.A. TÉCNICA QUIRÚRGICA	50
1.8.1.B CUIDADOS POSTOPERATORIOS	52
1.8.1.C. RESULTADOS	52
1.8.1.D. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	53
1.8.1.E. SATISFACCIÓN GLOBAL	54
<b>1.9.1 PROCEDIMIENTOS DE INCISIÓN/ESCISIÓN DE PLACA E INJERTO</b>	54
1.9.1.A. TÉCNICA QUIRÚRGICA	56
1.9.1.B. CUIDADOS POSTOPERATORIOS	58
1.9.1.C. RESULTADOS	59
1.9.1.D. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	60
1.9.1.E. SATISFACCIÓN GLOBAL	61
<b>1.10.1 IMPLANTACIÓN DE PRÓTESIS DE PENE</b>	61
1.10.1.A COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	63
1.10.1.B SATISFACCIÓN GLOBAL	63
1.11.1 INVESTIGACIÓN PRE-CLÍNICA/ INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y NUEVOS ENFOQUES Y DIANAS TERAPEUTICAS EN EP	64
<b>2.1.2 HIPÓTESIS CONCEPTUAL</b>	69
<b>2.1.3 HIPÓTESIS OPERATIVA</b>	69
<b>3.1.1 JUSTIFICACIÓN</b>	71
<b>4.1.1. OBJETIVOS:</b>	73
4.1.2 OBJETIVOS PRINCIPALES:	73
4.1.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:	73

<b>5.1.1 MATERIALES Y MÉTODOS</b>	75
5.1.2 PACIENTES	75
5.1.3 SELECCIÓN DE PACIENTES:	75
5.1.3.A CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	75
5.1.3.B CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	76
<b>5.1.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO</b>	76
5.1.5 VARIABLES RECOGIDAS:	77
5.1.6 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	78
5.1.7 ACTUALIZACION DE LA BASE DE DATOS	78
5.1.8 DEP. EVALUACIÓN INICIAL	79
5.1.9 DEP. ESQUEMA DE TRATAMIENTO	79
5.2.1 TÉCNICA DE ULTRASONIDO:	82
5.2.2 DEP. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO	84
5.2.3 DEP. DEFINICIÓN DE ÉXITO DE TRATAMIENTO	85
5.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
5.2.5 TAMAÑO MUESTRAL	87
<b>6.1.1 RESULTADOS:</b>	89
6.1.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO:	89
6.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:	89
6.1.4 EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE TRACCIÓN	91
6.1.5 GRUPO DEP	91
6.1.6 GRUPO NI	94
6.2.1 SATISFACCIÓN GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON DEP	95
6.2.2 TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA SERIE	96
6.2.3 EFECTOS ADVERSOS	96
6.3.1 HALLAZGOS ECOGRÁFICOS:	96
6.4.1 RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y EL ÉXITO EN LA TERAPIA CON DEP. VARIABLES PREDICTORAS DE ÉXITO TERAPEÚTICO.	98
<b>7.1.1 DISCUSION</b>	101
<b>8.1.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	114
<b>9.1.1 CONCLUSIONES</b>	118
<b>10.1.1 BIBLIOGRAFIA</b>	118
<b>11.1.1 APÉNDICES</b>	139

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Prevalencia de la EP de acuerdo a los diferentes grupos de edad.....	11
<b>Tabla 2.</b> Localización de la placas de Peyronie.....	21
<b>Tabla 3.</b> Resultados de los procedimientos de plicatura de la túnica albugínea y procedimientos de alargamiento de pene .....	49
<b>Tabla 4.</b> Resultados publicados para los procedimientos de plicatura de la túnica albugínea en el tratamiento de la EP .....	53
<b>Tabla 5.</b> Tipos de injertos empleados en el tratamiento de la EP .....	56
<b>Tabla 6.</b> Resultados publicados empleando diferentes tipos de injertos en el tratamiento de la EP .....	60
<b>Tabla 7.</b> Protocolo de tratamiento con DEP .....	82
<b>Tabla 8.</b> Esquema de seguimiento realizado en pacientes pertenecientes al grupo DEP y grupo NI respectivamente .....	85
<b>Tabla 9.</b> Características basales de los 55 pacientes con EP en fase aguda tratados con extensor peneano y de 41 pacientes del grupo NI .....	90
<b>Tabla 10.</b> Cambios en las variables del estudio desde el inicio hasta los 9 meses en pacientes en tratamiento con DEP .....	91
<b>Tabla 11.</b> Cambios en las variables del estudio desde el inicio hasta los 9 meses en pacientes del grupo NI .....	95
<b>Tabla 12.</b> Hallazgos de las exploraciones ecográficas realizadas a los pacientes del grupo DEP al inicio del estudio y a los 6 meses de Tratamiento .....	97
<b>Tabla 13.</b> Variables basales asociadas al éxito del tratamiento. Análisis univariado y multivariado. Análisis de regresión de Cox .....	99

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Foto de François Guillot de La Peyronie.....	8
<b>Figura 2.</b> Escultura de François Guillot de La Peyronie. Facultad de Medicina. Universidad de Montpellier .....	8
<b>Figura 3.</b> Representación esquemática de la etiología y fisiopatología del proceso fibrótico que conduce a la placa de Peyronie .....	16
<b>Figura 4:</b> Etiopatogenia de la EP. Mecanismos de reparación de la túnica albugínea. ....	17
<b>Figura 5.</b> Representación gráfica de la historia natural de la EP .....	19
<b>Figura 6.</b> Algoritmo terapéutico de la EP.....	47
<b>Figura 7.</b> Procedimiento de plicatura de la túnica albugínea .....	51
<b>Figura 8.</b> Procedimiento de escisión de placa y colocación de injerto.....	58
<b>Figura 9.</b> Protocolo de inclusión de pacientes. Grupo DEP .....	77
<b>Figura 10.</b> Dispositivo de extensión peneana Andropeyronie.....	80
<b>Figura 11.</b> DEP correctamente colocado .....	81
<b>Figura 12.</b> Ultrasonido peneano, técnica empleada.....	83
<b>Figura 13.</b> Cambios observados al inicio y a los 6 meses de tratamiento con DEP evidenciando disminución de la curvatura (casos 9 y 10) .....	93
<b>Figura 14.</b> Disminución en la longitud de las placas calcificadas (caso nº5) y desaparición de una placa (caso nº40) después de 6 y 9 meses de tratamiento con DEP, respectivamente.....	97



## **TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE MEDIANTE EXTENSOR PENEANO Y CORRELACION MEDIANTE ULTRASONIDO**

### **1.1.1. INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de La Peyronie (EP) se considera actualmente un trastorno de la cicatrización, que produce una cicatriz fibrótica e inelástica de la túnica albugínea en sujetos genéticamente susceptibles como consecuencia de un traumatismo sobre el pene. Se caracteriza por el desarrollo de una cicatriz palpable que produce deformidad durante la erección, incurvación, acortamiento, estrechamiento y efecto de bisagra (1).

Respecto a su origen, la incurvación del pene puede ser congénita o adquirida. La causa más frecuente de incurvación del pene es la EP, que es la responsable de la mayoría de los casos de incurvación adquirida del pene, seguida de la incurvación congénita del mismo (2).

### **1.1.2. ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE (EP). MARCO CONCEPTUAL**

La EP es un trastorno del tejido conectivo peneano que produce una cicatriz fibrosa, no elástica, de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. Se manifiesta mediante una lesión palpable que se detecta en estado de flaccidez del pene, y que condiciona una deformidad del pene durante la erección, produciendo incurvación, acortamiento y dolor. Estas placas fibróticas impiden la expansión de la túnica durante la erección, por lo que pueden condicionar disfunción eréctil en mayor o menor medida, que afecta significativamente la calidad de vida, tanto del paciente como de su pareja, y cuyo manejo representa un reto.

### **1.1.3. HISTORIA**

**François Gigot de La Peyronie** nació en Montpellier en 1678. Ejerció como cirujano bajo la tutela de **Georges Mareschal**, jefe de Cirugía del **Hôpital**

**de la Charité**, y cirujano de Luis XIV (3). En 1736 sucedió a **Mareschal** como cirujano de la corte, tras la muerte de éste último (3). Fundó la Real Academia de Cirugía, de la que fue presidente desde 1736 hasta 1747, año en el que falleció (3) .

La EP fue descrita por primera vez en 1743, en un sujeto que debido a una estenosis de uretra sufría eyaculación retrógrada (4), como “...*la aparición en el pene de un lecho arrosariado de tejido fibroso que origina una incurvación apical durante la erección...*” (4). Ha sido descrita bajo diferentes términos como induración plástica de los cuerpos del pene, cavernositis fibrosa, esclerosis cavernosa y esclerosis de la túnica albugínea, entre otros (5).

En realidad no es la primera referencia que se tiene de la misma, ya que en 1561, **Vesalio y Falopio** se intercambiaron correspondencia sobre un paciente que padecía una dolencia que bien podría tratarse de una EP. En 1874, **van Buren** publica en el **New York Medical Journal** un artículo sobre esta enfermedad, lo que hace que durante un tiempo se la conozca como enfermedad de **van Buren**. Finalmente, el mérito **de François Guillot de La Peyronie** es reconocido y la enfermedad hoy día ha tomado su nombre (6).



Figura 1. Foto de François Guillot de la Peyronie



Figura 2. Escultura de François Guillot de la Peyronie. Facultad de Medicina. Universidad de Montpellier

#### 1.1.4 ETIOLOGIA

La etiología de esta enfermedad es desconocida; sin embargo, existen varias hipótesis causales. Históricamente se ha atribuido a traumatismos repetidos durante el coito (7), e incluso se ha llegado a relacionar con un “comportamiento desviado” (5) pero es posible que esto solo sea el factor desencadenante y que existan factores epigenéticos asociados al desarrollo de la enfermedad. En la actualidad, la EP se considera una enfermedad inflamatoria adquirida, que puede considerarse el resultado de la curación de una herida, similar a la formación de cicatrices hipertróficas (8).

Se ha demostrado la asociación de la EP con ciertos factores fisiopatológicos e histopatológicos comunes con otras enfermedades, entre ellas:

- Enfermedad de **Dupuytren**: que consiste en una retracción de la aponeurosis palmar o aparición de nódulos tendinosos en los flexores palmares (9)
- Enfermedad de **Ledderhose**: consiste en una retracción de la aponeurosis plantar (10).
- Nódulo de **Garrod**: afecta a los nudillos de los dedos (11).
- Nódulos en los cartílagos de los pabellones auriculares (9).
- Enfermedad de **Paget**: en un estudio realizado por **Lyles** (12), se demuestra un aumento de la incidencia de EP en pacientes con enfermedad de Paget ósea respecto a la población general. Algunos subtipos de antígeno leucocitario humano se han relacionado con el desarrollo de EP (13), (14).

#### 1.1.5 EPIDEMIOLOGIA

Existen pocos estudios epidemiológicos, con datos limitados y poco consistentes. Los datos históricos indicaban una prevalencia alrededor del 1% entre varones de todas las edades (15). **Pokley**, describió una incidencia de 4,3 casos por cada 100.000 varones entre 20 y 29 años, hasta 66 casos por



cada 100.000 varones entre 50 y 59 años (16). En 2002 **Sommer** (2) llevó a cabo un estudio en Europa, encontrando una prevalencia de entre 3,2% y 6,5% en varones mayores de 70 años. Adicionalmente en el 8,4% de los hombres que se sometían a detección por cáncer de próstata se observó EP (17). Estos datos sugieren, que la verdadera incidencia de la enfermedad se encuentra en torno al 10% (18).

**Lindsay y cols** (19), describieron una prevalencia global del 0,38%, basándose en una revisión de 423.000 varones en Estados Unidos. La edad media de aparición de la enfermedad fue de 53 años, y el pico de incidencia se situó entre los 50 y 59 años. En España se encontró una prevalencia del 2,2%, registrada en el estudio **EDEM** (20).

Se cree que la verdadera prevalencia de la enfermedad, se ubica en torno al 5% (21), y que la razón de las bajas tasas de prevalencia obtenidas es que los pacientes tienden a ocultar la enfermedad o a no consultar por vergüenza.

Aunque la enfermedad es más frecuente en varones mayores, se han descrito casos en pacientes menores de 40 años (15). Los estudios señalan que éstos pacientes presentan curvaturas menos pronunciadas ( $<60^\circ$ ) y una menor tasa de DE asociada, motivado por la mayor brevedad en consultar en la fase aguda. **Tefekli y cols** ,encontró una prevalencia del 8,2 % de EP en varones menores de 40 años (22). Estos pacientes generalmente recuerdan un antecedente traumático.

Se ha creído históricamente que la EP tenía una resolución espontánea (23). Las descripciones más recientes han rechazado esta teoría. En un estudio realizado por **Gelbard y cols** (24), donde encuestaron a 97 pacientes con EP con un seguimiento de entre 3 meses y 8 años, el 47% de los pacientes refirió que la enfermedad no había cambiado, el 40% refirió que la enfermedad había empeorado y el 13% experimentó una mejoría espontánea gradual (25).

**Mulhall y cols**, evaluaron 246 varones con EP, con una media de seguimiento de 18 meses, encontrando que en el 40% de los pacientes la curvatura permaneció estable, el 48% refirió empeoramiento y sólo el 12% experimentó mejoría (25).

La Tabla 1, muestra la prevalencia de la enfermedad de acuerdo a los diferentes grupos de edad:

EDAD DE DISTRIBUCIÓN DE LA EP					
Edad	Pokley (%)	Cheney (%)	Chilton (%)	Ralph (%)	Total (%)
<20	0,6	0,4	1,5	0	1
20-29	8	7	9	0,8	7
30-39	14	12	17	6	14
40-49	24	30	30	18	27
50-59	35	41	33	43	37
60-69	16	10	9	27	13
>69	3	-	-	6	1

Tabla 1. Prevalencia de la EP según grupos de edad en las diferentes series publicadas.

### 1.1.6 ETIOPATOGENIA

Respecto a la etiología de la enfermedad, ésta sigue siendo desconocida. Se ha asociado con la ingesta de fármacos beta-bloqueantes (26), la enfermedad de Dupuytren (13) y con el antígeno HLA-B7 , lo que implica una relación genética (27).

La teoría más reciente apunta a la asociación de la enfermedad con un trauma vascular o lesión en el pene, que desencadena la liberación de citocinas que activan la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno, el principal componente de la matriz de las placas de Peyronie, dentro de la túnica albugínea (28)(29).

Se han realizado estudios para determinar si existen comorbilidades que se asocien a mayor gravedad/curvatura en pacientes con EP (30). No se ha podido demostrar la asociación de ninguna comorbilidad con una peor evolución de la enfermedad, sin embargo las tasas hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, hiperlipidemias y enfermedad cardíaca, fueron significativamente superiores en pacientes con EP (28).

Respecto a la asociación entre la disfunción eréctil (DE) y la EP, un estudio realizado por **El-Sakka** (31), en más de 1400 pacientes, concluyó que el 8% de los pacientes con DE tenían EP basándose en la detección de placas el examen físico. También se identificó una asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo de la DE y la EP: edad, hábito tabáquico, obesidad, diabetes y dislipidemia, entre otros (32).

En el estudio realizado por **Bjekic y cols** (26), se han identificado los siguientes factores de riesgo de la EP:

- **Predisposición genética:** la asociación entre la enfermedad de Dupuytren y la EP está ampliamente descrita en la literatura y parece tener un patrón hereditario autosómico dominante. Treinta a 40% de los pacientes con EP, también padecen enfermedad de Dupuytren (13), (26). Además, comparten citocinas y factores de crecimiento responsables de la fibrosis de los tejidos, como el TGF $\beta$ , así como genes involucrados en la degradación del colágeno como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), y aquellos involucrados en la diferenciación de los fibroblastos (33).
- **Trauma menor vascular del pene:** bien sea de forma accidental durante las relaciones sexuales o iatrogénico tras instrumentación uretral (29).
- **Diabetes mellitus (DM):** a día de hoy, la incidencia de la EP asociada a la DM no ha sido definida, sin embargo, se ha demostrado que pacientes con DM presentan de forma estadísticamente significativa un mayor

grado de incurvación y un peor estatus vascular comparado con pacientes sin DM (34), (32).

- **Consumo de tabaco y alcohol** (26), (35).
- **Uso de propranolol** (26).
- **Antecedentes de uretritis no gonocócica** (26).
- **Instrumentación uretral:** esta asociación no debe ser confundida con el **síndrome de Kelami**, que consiste en una fibrosis del cuerpo esponjoso que limita la expansión ventral del cuerpo cavernoso. No existen datos de la incidencia de EP tras instrumentación uretral (36).

De igual manera, también se ha descrito un riesgo aumentado para el desarrollo de EP en pacientes de raza caucásica sometidos a cirugía pélvica radical, como prostatectomía radical (37).

De acuerdo al estudio de **Agrawal** (38) , la alteración común presente en todos los pacientes con EP es la **disfunción endotelial**, que condiciona una insuficiencia arterial sistémica .

Se ha postulado que la testosterona influye en la cicatrización de las heridas y que los niveles bajos de testosterona pudieran asociarse al desarrollo de EP, aunque no hay estudios prospectivos que demuestren esta relación (39)

La respuesta inflamatoria inicial se caracteriza por un infiltrado linfocitario y de células plasmáticas sobre la túnica albugínea. Si la formación de tejido cicatricial y el depósito de matriz extracelular del colágeno superan la degradación de la matriz, el aumento del colágeno se deposita en la túnica albugínea y da lugar a fibrosis y formación de la placa. **Histológicamente, se produce un depósito de colágeno tipo III en el interior de los fibroblastos de la lesión** (40). Los pacientes presentan una disminución de los inhibidores de la alfa-1-proteinasa, que puede dar lugar a una mayor actividad de las proteasas séricas como la PMN elastasa, lo que condiciona una mayor producción de colágeno tipo III (41).

Desde el punto de vista histológico se ha demostrado un aumento de los mastocitos en la túnica albugínea y en el tejido areolar subalbugíneo, asociado a una menor cantidad de tejido eréctil en los cuerpos cavernosos (42). De igual manera, parece existir una relación entre la EP y los antígenos de histocompatibilidad HLA de clase II, postulándose como un factor autoinmune asociado al desarrollo de EP (43).

El TGF $\beta$ 1 juega un papel fundamental, al desencadenar el proceso inflamatorio que culmina con una cicatrización anómala, con síntesis de tejido conectivo rico en inhibidores de la colagenasa (44).

También se ha estudiado el papel del estrés oxidativo y su papel en el etiopatogenia de la EP, comportándose como un factor profibrótico, favoreciendo la liberación de citocinas en el desarrollo de las placas (45).

Según **Smith** (46), la enfermedad se inicia con una inflamación perivascular del tejido conectivo que se encuentra entre la túnica albugínea y el tejido cavernoso. Sobre esta lesión se formará la placa. Posteriormente se produce un infiltrado inflamatorio que se acompaña de tejido fibrótico constituido principalmente por linfocitos y células plasmáticas, con la consecuente disminución de las fibras elásticas y acumulación de colágeno, que se dispone de forma irregular, formando cúmulos que se palpan como nódulos (46). Existe un incremento de la relación colágeno tipo I/III, y una expresión aumentada del colágeno tipo V, que se asocia a su vez a una mayor presencia de fibroblastos. Respecto a la inmunohistoquímica, es positiva para factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (47).

### 1.1.7 FISIOPATOLOGIA

En el desarrollo de la placa fibrótica de la EP intervienen el factor de transformación y crecimiento celular beta 1 (TGF $\beta$ 1), junto con otras citocinas y, particularmente, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), que

son fundamentales en la iniciación y progresión de la placa (48) (49). Uno de sus efectos es la generación de **miofibroblastos**, que son células con un fenotipo híbrido entre fibroblastos y células musculares lisas que son claves para el depósito de colágeno y de matriz extracelular, tanto en circunstancias normales de cicatrización de las heridas, como en condiciones anormales y en la placa de Peyronie. La diferencia radica en que en el proceso de cicatrización normal, los miofibroblastos desaparecen por apoptosis después de cumplir su función, mientras que en la fibrosis continúan multiplicándose, y persiste su actividad secretora.

La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el estrés oxidativo es otro factor común a la fibrosis, que favorece a la síntesis exagerada de colágeno y matriz extracelular y a la pérdida de células musculares lisas por apoptosis (48) (49) (50).

La persistencia de fibrina, generada a partir del fibrinógeno, es debida a la liberación de PAI-1, que inhibe la fibrinolisis y junto con citocinas como IL-6, lleva a una inflamación crónica y, además, induce la expresión de TGβ1. Este factor, combinado con la acumulación de ROS, estimula la aparición y persistencia anormal de miofibroblastos y la síntesis de colágeno. Esto causa la iniciación de la placa, que progresa a expensas de un crecimiento y endurecimiento paulatinos; por un lado, por la creación de uniones cruzadas en el colágeno y, por otro, por la calcificación u osificación, observable en el 15-20% de los casos. Este último proceso es debido a **la generación de osteoblastos a partir de los miofibroblastos**, o de células madre presentes en la túnica albugínea (51).

El proceso inflamatorio/fibrótico conlleva la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS), que no ocurre en tejidos normales (48) (50) (52). En condiciones patológicas, el iNOS actúa como una respuesta inflamatoria, inmunológica o antiinfecciosa, que lleva a la apoptosis de células extrañas como bacterias o células cancerosas. Sin embargo, en la EP, la función endógena sostenida de iNOS principalmente por fibroblastos,

miofibroblastos y macrófagos, produce niveles moderadamente altos y también sostenidos de óxido nítrico que, al estimular la guanil ciclasa, lleva a una producción continua de GMP cíclico (GMPc).

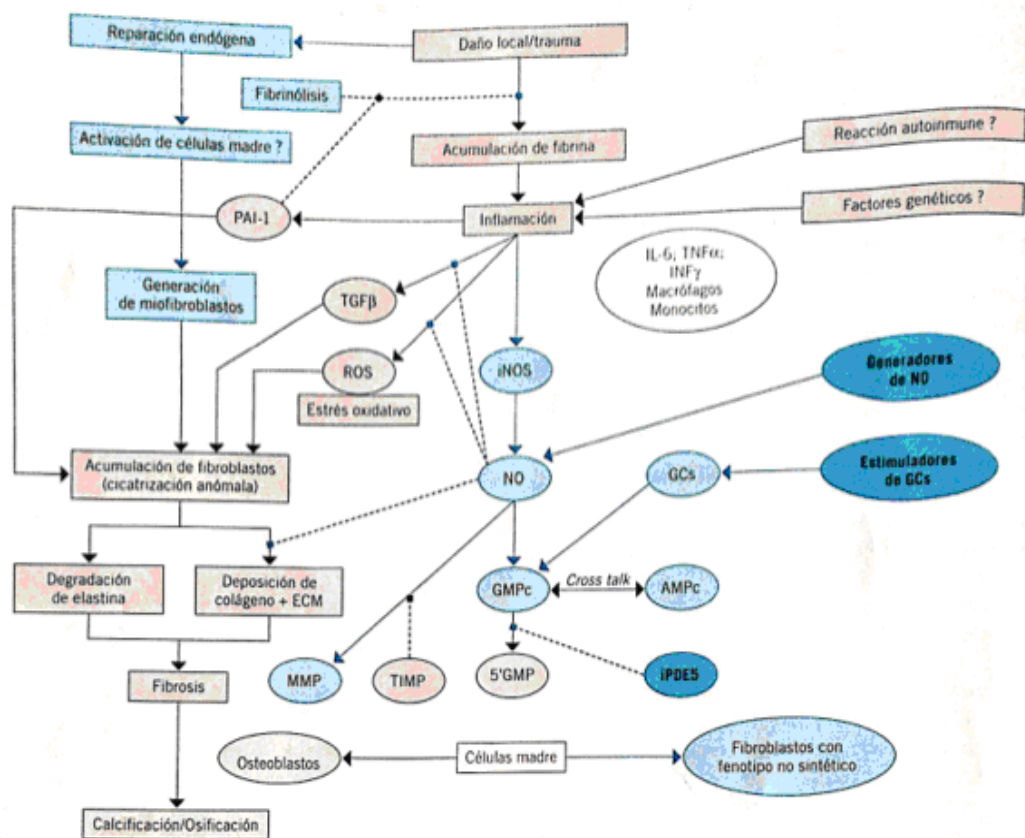


Figura 3. Representación esquemática de la etiología y fisiopatología del proceso fibrótico que conduce a la placa de Peyronie.

Tomado con permiso de: Cruz N. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Tomo II. Cap 87. Bases celulares y moleculares de nuevos enfoques terapéuticos para la EP y DE. Editorial Panamericana 2011, p: 730.

Tanto el óxido nítrico como el GMPc actúan como un mecanismo de defensa antifibrótico, y, en el caso del óxido nítrico, también reducen el nivel de ROS a través de su eliminación en una reacción que produce peroxinitrito, es decir, reduce el estrés oxidativo. Ello se ha podido demostrar en los modelos de EP y DE (50) (49) (53) (54), sobre la base de que reduciendo la actividad de iNOS con administraciones diarias y crónicas de un inhibidor específico (L-NIL), se aumenta considerablemente la fibrosis, el número de fibroblastos y el estrés oxidativo. Alternativamente, la inducción de iNOS por transferencia génica en

modelos experimentales, inhibe estos procesos. Esto también ha sido demostrado en procesos fibróticos que afectan a otros órganos (52).

Finalmente, estudios recientes de comparación de la expresión de múltiples genes con los procedimientos denominados ADA microarrays, han permitido postular **que la placa de la EP se encuentra en un permanente recambio celular y molecular, y no es un proceso estático irreversible**. Ello se infiere por el aumento de la expresión en la placa de genes vinculados no solo con la producción de iNOS, sino con otros procesos de defensa antifibrótica, como la inducción de ciertas metaloproteinasas (MMP), collagenasas o proapoptóticos.

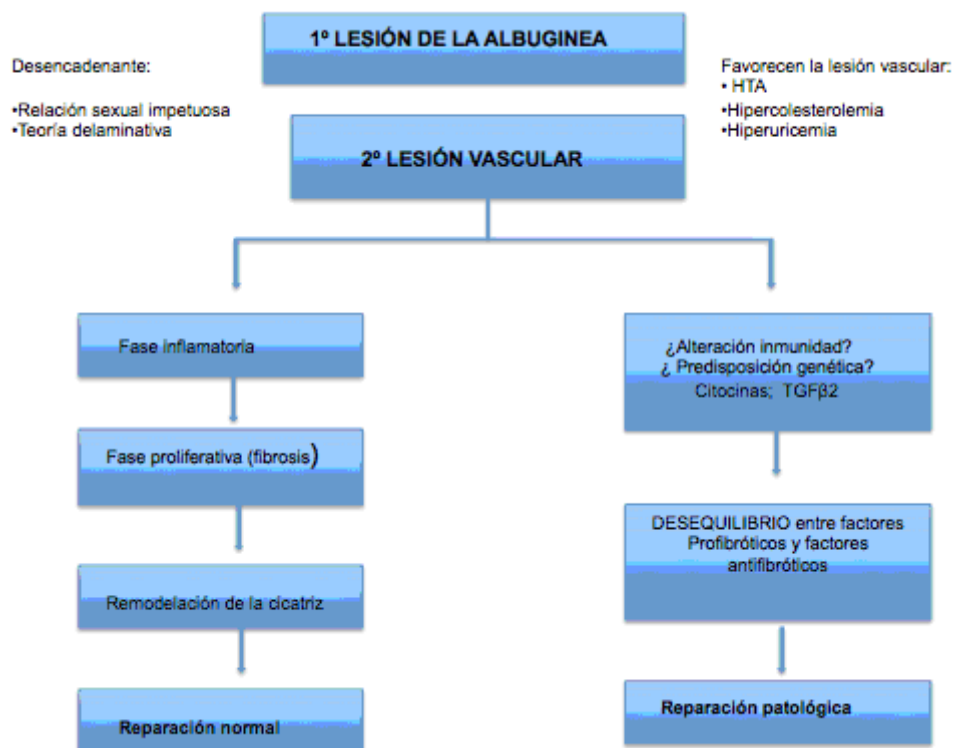


Figura 4: Etiopatogenia de la EP. Mecanismos de reparación de la túnica albugínea.

Tomado con permiso de: Cruz N. Tratado de Andrología y Medicina Sexual. Tomo II. Cap 85. Fisiopatología y etiopatogenia de la EP. Editorial Panamericana 2011, p: 719.



### 1.1.8 PRESENTACIÓN CLÍNICA

La forma de presentación habitual de esta enfermedad es la de una induración o nódulo en el pene, dolor e incurvación más o menos pronunciada que aparece en un varón entre 40 y 60 años y se manifiesta en erección (24). Esta triada característica de la enfermedad no se presenta siempre. De forma secundaria, el paciente puede sufrir DE y acortamiento del tamaño del pene (24). Presenta una evolución en fases, que coincide con los momentos del proceso de inflamación patológica que constituye su fundamento histológico:

**1.1.8.a Fase aguda:** Se caracteriza por una fuerte respuesta inflamatoria. El síntoma predominante es el dolor y la aparición de un nódulo palpable. Puede producirse incurvación del pene durante la erección.

**1.1.8.b Fase subaguda:** La inflamación es menos profusa. En esta fase se produce la sustitución del tejido sano de la túnica albugínea y tejido eréctil por las fibras de colágeno y formaciones tendinosas. Se caracteriza por la curvatura y deformidad del pene. La duración de ambas fases suele durar entre 6 y 18 meses (23), (24).

**1.1.8.c Fase crónica:** En la placa se producen fenómenos de metaplasia, calcificación y osificación. El dolor suele desaparecer y la curvatura se estabiliza. En esta fase, debe indicarse el tratamiento quirúrgico (51). La historia natural de la enfermedad se resume de forma gráfica en la Figura 5.

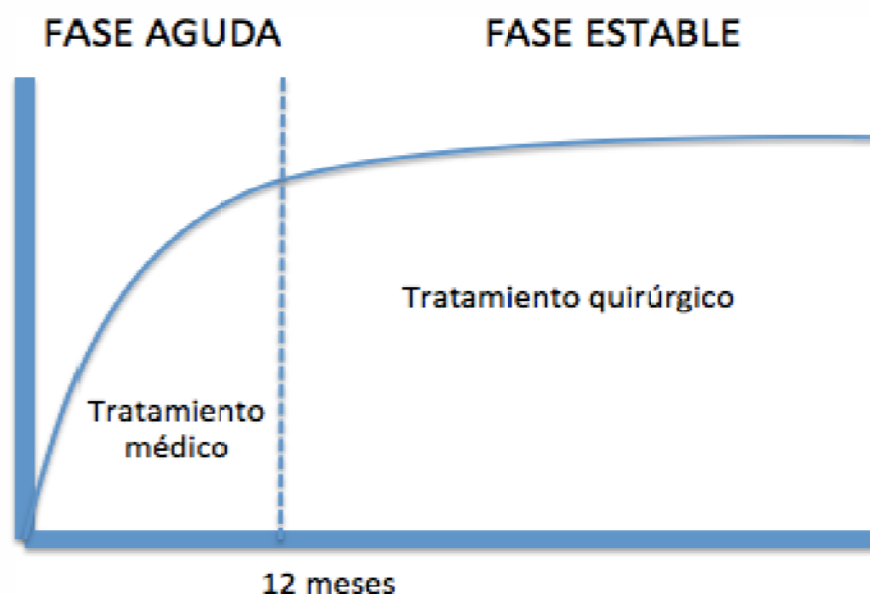


Figura 5. Representación gráfica de la historia natural de la EP.

### 1.1.9 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La mayoría de los pacientes presentan síntomas en los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad (55). El caso de evolución más larga de la enfermedad ha sido de 17,5 años (56).

La evolución natural de la EP no es homogénea y puede variar desde la resolución espontánea de todos los síntomas (<20%), hasta la incurvación grave, la DE y la imposibilidad absoluta de penetración (>50%). El resto permanece estable. No es posible predecir el pronóstico individual al inicio de la enfermedad. Sólo el dolor parece resolverse espontáneamente en 12-18 meses en la mayoría de pacientes (24).

La mejoría de la incurvación peneana es más fácil que ocurra en la fase temprana de la enfermedad, en contraste con las fases avanzadas cuando la placa ya se ha formado y se encuentra densamente calcificada (57).

Además de la alteración fisiológica y funcional del pene, los pacientes sufren un distrés significativo. La literatura señala que hasta un 48% de los pacientes presenta depresión leve o moderada, suficiente para justificar evaluación médica (58).

### **1.2.1 PRIMER SINTOMA**

El primer síntoma que se suele apreciar es la deformidad del pene, que ocurre en el 52% de los pacientes (56). En un 40%, el primer síntoma es el dolor peneano. El 21% de los pacientes debuta con un nódulo palpable y el 10% tiene más de un síntoma en el momento de la presentación

### **1.2.2 DEFORMIDAD DEL PENE**

En diferentes series, la deformidad se encuentra presente entre el 50 al 90% de los pacientes (59) (60) (61). La curvatura en el momento de la presentación suele ser dorsal. El grado de incurvación condiciona dificultad para la penetración vaginal (55) (60) (62). Generalmente, la deformidad no es evidenciable en el estado flácido. Algunos pacientes se quejan de adelgazamiento del pene en el lugar de la placa, en relación con pérdida de elasticidad de la túnica albugínea. En ocasiones, es posible observar varias curvaturas en más de una dirección. La forma del pene erecto depende de la extensión de las placas. El efecto de la placa puede causar acortamiento del pene.

### **1.2.3 DOLOR**

Es el síntoma más común de la EP. Se produce durante la fase inflamatoria de la enfermedad; generalmente se desencadena con la erección y es poco frecuente cuando el pene se encuentra en estado flácido. La ausencia del mismo se considera como un indicio de estabilización de la enfermedad. El dolor raramente persiste más allá de 12 meses (23) (24). Su incidencia varía entre el 20 y 70% (55) (59) (61) (62).

### **1.2.4 NÓDULO O PLACA**

En todos los pacientes puede objetivarse una placa o área de fibrosis, que se pone en evidencia mediante el examen físico. En la mayoría de los

casos (80%) la lesión es única. La mayoría de las placas se sitúan en la zona dorsal del pene (55) (60) (62). Generalmente, al inicio de la enfermedad la placa se palpa por primera vez en el tercio distal del pene y luego, progresivamente, se ubica hacia la base, sin afectación del área perineal (63). La localización de las placas de Peyronie, se resume en la Tabla 2:

LOCALIZACIÓN DE LA PLACA EN EL PENE			
Lugar	Bystrom (%) (60)	Hinman (%) (62)	Ralph (%) (55)
Dorsal	68	67	78
Lateral	15	21	10,5
Ventral	1	6	-
Septo	16	6	10
1/3 proximal	41	53	35
1/3 medio	26	29	36
1/3 distal	26	18	19
Mixto	7	-	-
Total pacientes	106	94	118

Tabla 2. Localización de las placas de Peyronie

La consistencia de la placa varía desde una consistencia blanda al inicio de la enfermedad, que posteriormente se hace más firme. En la fase estable, la placa se encuentra calcificada e incluso osificada.

### 1.2.5 DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La DE en la EP puede obedecer a diferentes causas (64): en primer lugar, el grado de incurvación, que aunque generalmente no impide el coito, el dolor que se produce con la erección puede ser muy intenso, por lo que el

hombre evita las erecciones y, por ende, el coito. La ansiedad de rendimiento, como elemento psicológico, también es una causa frecuente de DE. Otra causa frecuente es la flacidez distal del pene, que produce una ausencia localizada de erección como resultado de la fibrosis de los cuerpos cavernosos provocando pérdida de la erección en la zona distal, así como disminución del riego sanguíneo. Por último, la disfunción arterial o la pérdida del mecanismo venooclusivo debido a disfunción muscular o alteración venosa.

Cuando intentamos objetivarla con métodos diagnósticos, encontramos que hasta el 84,6% de los pacientes presentan tumescencia peneana nocturna alterada (65). De igual manera, se identifican trastornos en la ecografía doppler color o dúplex entre el 65 y el 87,5% de los pacientes (66) (67), con velocidades diastólicas finales superiores a 10 cm/s e índices de resistencia inferiores a 0,75, lo que indica una disfunción venooclusiva. Adicionalmente, el 94,7% de los pacientes presenta cavernosometrías patológicas, con hallazgos sugestivos de disfunción venooclusiva (68)

### **1.3.1 DIAGNÓSTICO**

### **1.3.2 SINTOMAS ASOCIADOS CON LAS CAUSAS DE LA ENFERMEDAD DE LA PEYRONIE**

La EP es de origen multifactorial aunque parece tener un factor genético subyacente. Los antecedentes familiares de la enfermedad sólo se encuentran presentes en el 2% de los pacientes (28) (55). **Paget** comentó la asociación entre la contractura de Dupuytren y la EP en un 16% de los pacientes (55) (56) (60) (62). Para algunos autores, los traumatismos repetitivos repetidos sobre el pene, son causa suficiente para explicar el origen de la enfermedad (28) (56) (69). En un 9,5% de los pacientes se ha descrito el antecedente de instrumentación uretral (28).

### 1.3.3 EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EP

La evaluación del paciente con EP comienza con una historia clínica, con especial énfasis en los síntomas y en su duración (dolor con la erección, nódulos palpables, incurvación, longitud y grosor del pene y rigidez del mismo). Se debe determinar la función eréctil empleando un cuestionario validado (IIEF, SHIM) (70).

Si el paciente refiere DE, es importante definir si es previa o posterior al diagnóstico de EP, debido a que la presencia de DE concomitante, tiene un impacto directo en la estrategia terapéutica (57) (71). Es recomendable obtener información acerca del distrés provocado por los síntomas y los potenciales factores de riesgo para DE y EP. A pesar que se han diseñado cuestionarios específicos para la recolección de estos datos, todavía no ha sido validado un instrumento adecuado para su uso en práctica clínica (72).

Se debe prestar especial atención en identificar en que fase se encuentra la enfermedad. Es difícil determinar el momento exacto en el que finaliza la fase aguda, pero la resolución del dolor y la estabilidad de la curvatura durante al menos 3 meses, son criterios válidos de estabilización de la enfermedad.

En el examen físico, se debe realizar un reconocimiento del aparato genito-urinario que debe extenderse hacia manos y pies a fin de detectar una posible contractura de Dupuytren o cicatriz de Ledderhose en la fascia plantar (73). El pene debe ser examinado en su totalidad en búsqueda de nódulos y/o placas (73).

La valoración de la curvatura puede realizarse con estimulación farmacológica mediante inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o inyecciones intracavernosas (IDPDE5, IIC), o bien mediante autofotografías del pene en erección en 3 proyecciones (Test de Kelami) (74), aunque éste último método suele ser menos preciso. También es posible inducir la erección en la consulta,

lo que permite una valoración más objetiva de la deformidad (75). El ángulo de incurvación debe medirse con la ayuda de un goniómetro. La medición de la longitud de la placa debe realizarse con el pene en erección; sin embargo, no se ha demostrado una correlación entre la longitud de la placa y el grado de incurvación (57). La medición de la longitud peneana es importante, debido a que tiene un impacto directo en la toma de decisiones terapéuticas (76), y porque la pérdida de longitud no solo es una complicación conocida de la enfermedad (tanto en su evolución espontánea o tras la cirugía), sino que también es motivo de preocupación y reclamación por parte del paciente.

#### **1.3.4 EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

Respecto a las exploraciones complementarias, la medición de la longitud de la placa mediante ultrasonido se considera una exploración inespecífica y operador-dependiente, por lo que se desaconseja su uso en la práctica clínica, sin embargo se considera un instrumento de medición y se emplea con frecuencia en el contexto de ensayos clínicos (77). El ultrasonido doppler estaría indicado si se quieren examinar los parámetros vasculares (71).

#### **1.3.5 ULTRASONIDO PENEANO**

El ultrasonido peneano se utiliza en pacientes con EP con el objetivo de:

**1) Localizar lesiones:** aporta información acerca de lesiones pequeñas, no palpables, y puede mostrar la extensión de la fibrosis. También aporta información acerca del número de las placas, su dimensión, y la topografía exacta de las lesiones en el pene (24) (78) (79). El ultrasonido es un método muy sensible para detectar lesiones que no son palpables en el examen físico; esto puede ocurrir en aproximadamente el 36% de los pacientes.

**2) Seguimiento del tamaño de las placas:** en aquellos pacientes sometidos a tratamiento médico o quirúrgico (80) (81) (82) (83) para verificar la regresión de las placas (84). El ultrasonido es capaz de medir con exactitud el

tamaño y la localización de las placas en la evaluación preoperatoria o en el contexto del seguimiento de los pacientes.

**3) Realizar estudios doppler vasculares:** en pacientes con EP sin placas palpables el ultrasonido peneano puede demostrar la presencia de fibrosis septal, fibrosis intracavernosa o calcificaciones debajo de la túnica (85) (86). Cuando existe DE asociada, es conveniente realizar un estudio doppler con el pene en erección, mediante la inyección intracavernosa de prostaglandina E1, sola o en asociación con fentolamina (bi-mix), determinando el flujo de las arterias cavernosas antes y después de la inducción de la erección.

La técnica de realización del ultrasonido se discutirá más adelante en el apartado de Materiales y Métodos (4.1.1).

### **1.3.6 ASPECTO ULTRASONOGRÁFICO DE LAS LESIONES**

En líneas generales se distinguen 4 patrones de la enfermedad identificables en el ultrasonido (85):

**1.3.6.a Placa clásica hiperecogénica:** se visualiza como un adelgazamiento focal hiperecogénico de la túnica albugínea con una atenuación sustancial de la sombra acústica, que se debe a la calcificación de la placa. Este tipo de lesiones, de forma aislada o en combinación con otras lesiones, se encuentran presente en aproximadamente el 60% de los pacientes (78). La calcificación de las placas son un hallazgo importante en los pacientes con EP, debido a que sugieren que la lesión se ha estabilizado y se correlaciona negativamente con la respuesta al tratamiento conservador (87).

**1.3.6.b Fibrosis septal:** se asocia a otras condiciones como fibrosis intracavernosa o adelgazamiento de la túnica albugínea. Se ha visto que este tipo de condición es menos frecuente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. En líneas generales, este patrón es característico de pacientes que tienen más de un año de evolución desde el inicio de la enfermedad.



**1.3.6.c Fibrosis intracavernosa:** generalmente se asocia con un inicio súbito de la enfermedad y produce dolor peneano, deformidad y dificultad para la penetración. Es característico de pacientes jóvenes sin comorbilidades, que mantienen su capacidad para mantener relaciones sexuales (88).

**1.3.6.d Adelgazamiento focal de la túnica albugínea:** consiste en el adelgazamiento focal de la túnica albugínea sin refuerzo posterior. Esta condición es rara y escasamente descrita en la literatura. Es más frecuente en pacientes mayores de 60 años y habitualmente se asocia a un flujo cavernoso disminuido con la consecuente incapacidad para mantener actividad sexual (88).

En un estudio reciente realizado por **Smith y cols**, se comunicó una fuerte asociación entre los síntomas de la disfunción eréctil y la presencia de adelgazamiento de la túnica albugínea y fibrosis intracavernosa (85).

**Kendirci y cols** demostraron que aquellos pacientes con EP que presentan deformidad en reloj de arena, exhibieron peor estatus vascular. El mecanismo de desarrollo de la DE se debe a la presencia de fibrosis cavernosa y a la rigidez de la túnica albugínea condicionada por un volumen excesivo de la placa que comprime el sistema arterial y evita la dilatación venosa durante la relajación de los espacios sinusoidales, un paso crítico en la erección (89).

Recomendaciones para la evaluación del paciente con EP	NE	GR
La historia médica y sexual de los pacientes con EP debe incluir: la duración de la enfermedad, el cambio en la deformidad del pene y la presencia de DE asociada	2b	B
El examen físico debe incluir: la investigación de nódulos palpables, longitud peneana, magnitud de la incurvación (autofotografías en erección o bien asistidas mediante dispositivos de vacío o bien mediante erección inducida por fármacos) y la presencia de enfermedades posiblemente relacionadas (contractura de Dupuytren, enfermedad de Ledderhose)	2a	B
La medición de la placa mediante ultrasonido se considera inespecífica y operador-dependiente, por lo que no se recomienda su uso en la práctica clínica diaria	3	C
El ultrasonido doppler es una exploración útil para estudiar los parámetros vasculares en pacientes con DE asociada	2a	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

En 2013, **Levine y cols** (91) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 1.041 pacientes con EP, de los cuales 834 fueron evaluados mediante ultrasonido dúplex peneano. Las calcificaciones fueron clasificadas en 3 grados: Grado 1 (<0.3 cm), grado 2 (>0.3 cm, <1.5 cm) y Grado 3 (>1.5 cm; ó  $\geq 2$  placas >1.0 cm). Estos pacientes fueron comparados con un grupo control formado por pacientes que presentaban placas no calcificadas en el ultrasonido (n = 236).

Se evidenciaron placas calcificadas en el ultrasonido en 284 pacientes (34%) y en 98 pacientes, estas placas fueron completamente documentadas (número, localización, dimensiones). En estos pacientes, las calcificaciones fueron clasificadas como grado 1 en el 41%, grado 2 en el 28% y grado 3 en el 32%. **Se realizó un análisis para determinar la correlación entre el grado de calcificación de la placa y la necesidad de cirugía, como indicador de mal pronóstico de la enfermedad**. Los resultados evidenciaron que el 23% de los pacientes con calcificaciones grado 1, 32% con grado 2 y 55% con grado 3, requirieron tratamiento quirúrgico, y concluyeron que **aquellos pacientes**

con calcificaciones grado 3 fueron más propensos a recibir tratamiento quirúrgico de la EP (OR 2,28; IC 95% 1,07-4,86); además en estos pacientes, la complejidad del procedimiento fue superior, respecto a los pacientes del grupo control ( $p<0,0001$ ). Los autores también concluyeron que la presencia de placas calcificadas no necesariamente es un indicador de EP en fase estable o madura, ya que el 37% de los pacientes diagnosticados con estas lesiones, presentaban un período de evolución de la enfermedad inferior a 12 meses (91).

#### **1.4.1 TRATAMIENTO CONSERVADOR**

##### **1.4.2 PAPEL DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR EN EL MANEJO DE LA EP**

Cualquiera que sea el tratamiento, la reducción del dolor y de la deformidad peneana (incurvación, estrechamiento y acortamiento) deberían ser los objetivos principales del mismo. El momento ideal para aplicar un tratamiento conservador es la fase aguda de la enfermedad, cuando los síntomas están presentes y la placa no se encuentra densamente calcificada. (73) (92). Esto generalmente ocurre durante los primeros 12 meses de la enfermedad. Otro candidato ideal para ofrecer tratamiento conservador es aquél paciente que no está psicológicamente preparado o interesado en un tratamiento quirúrgico (grado de recomendación C). El papel del tratamiento conservador durante la fase crónica/estable de la enfermedad no ha sido definido (1) (93).

En el momento actual, no existe un tratamiento conservador que se pueda definir como curativo; esto se debe en gran medida a la falta de conocimientos adecuados acerca de la etiología y fisiopatología de la enfermedad y debido a que la mayoría de los estudios publicados carecen de grupo control, no tienen un número suficiente de pacientes o los pacientes se encuentran en diferentes fases de la enfermedad y carecen de medidas objetivas de los resultados (93).

Aunque ninguna de las modalidades de tratamiento conservador ha demostrado superioridad, existen varias opciones entre las que se incluyen fármacos por vía oral, fármacos intralesionales, terapia con ondas de choque, iontoforesis, radioterapia y dispositivos de vacío y de tracción. Prácticamente ninguno de éstos tratamientos ha sido sometido a una correcta evaluación mediante un ensayo clínico controlado. La mayoría han sido evaluados mediante estudios retrospectivos con un bajo nivel de evidencia científico.

Recomendaciones para el tratamiento no quirúrgico de la EP	NE	GR
El tratamiento conservador de la EP tiene como finalidad primordial el tratamiento de pacientes en fase temprana de la enfermedad. Es una opción en pacientes que no son candidatos o que no desean cirugía	3	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

### 1.4.3 CLASIFICACION DE LOS TRATAMIENTOS CONSERVADORES

En líneas generales, se han utilizado 2 categorías farmacológicas en el tratamiento conservador de la EP: los antioxidantes y los inhibidores de la síntesis de colágeno, bien administrados de forma oral o intralesional.

#### 1.4.4 FARMACOS ORALES

**1.4.5 Paraamino-benzoato-potásico (potaba):** Se trata de un agente antifibrótico que actúa aumentando la captación de oxígeno por los tejidos, aumentando la secreción de glucosaminoglicanos y favoreciendo la actividad de la monoamino oxidasa. que reduce la formación de serotonina y la formación de colágeno (94). Se emplea en varios estadios de la enfermedad.

La evidencia actual no respalda su uso como agente de primera línea, ya que no ha sido capaz de probar su capacidad para disminuir la curvatura. En

un estudio prospectivo, doble ciego, realizado en 41 pacientes con EP, el tratamiento con potaba en dosis de 12 gr. al día durante 12 meses, demostró mejorar el dolor, pero no se apreció una disminución de la curvatura ni del tamaño de la placa (95). En otro ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 103 pacientes, potaba demostró una disminución del tamaño de la placa, pero no fue capaz de disminuir la curvatura (96). Otra desventaja es la posología, ya que requiere de 4 a 6 dosis diarias, lo que puede llegar a representar hasta 24 comprimidos al día. Adicionalmente se han descrito efectos adversos (EA) gastrointestinales. No se encuentra disponible en España. Sin embargo, la **Asociación Europea de Urología** (EAU), en la última actualización de sus guías clínicas, señala que el tratamiento con potaba “puede” resultar en la reducción significativa del tamaño de la placa y del dolor, así como contribuir a la estabilización de la incurvación y recomienda este tratamiento con un grado de evidencia 1b y un grado de recomendación B (90).

	NE	GR
El tratamiento oral con para-aminobenzoato potásico puede resultar en una reducción significativa del tamaño de la placa y del dolor peneano, así como en la estabilización de la curvatura	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.4.6 Vitamina E:** La vitamina E (tocoferol) un componente liposoluble que actúa como antioxidante natural disminuyendo la producción de radicales libres, es el fármaco más utilizado en el tratamiento oral de la EP, debido a su disponibilidad, bajo coste y buen perfil de seguridad (97). La dosis recomendada es de 400 UI/día. En ensayos clínicos controlados con placebo, su efectividad no ha sido demostrada (98).

**1.4.7 Tamoxifeno:** Es un antagonista del receptor de estrógeno no esteroideo. Su mecanismo de acción consiste en disminuir la producción del factor de crecimiento  $\beta 1$  y en el bloqueo de los receptores de factor  $\beta 1$  en los fibroblastos. Sin embargo, su eficacia no ha sido demostrada en un estudio

aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (99), por lo que no se recomienda su uso en la actualidad.

	NE	GR
El tratamiento oral con vitamina E y tamoxifeno no se asocia a una reducción significativa de la curvatura del pene, tamaño de la placa ni el dolor peneano, por lo que no debe ser utilizado con esta intención	2b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.4.8 Colchicina:** La colchicina es un fármaco que se emplea en el tratamiento de la EP debido a sus efectos antiinflamatorios (100). Produce una inhibición de la síntesis de colágeno y tiene efectos antifibróticos.

En un estudio piloto realizado en 1994 por **Akkus y cols**, con 24 pacientes, el tratamiento con colchicina oral (0,6- 1,2 mg al día durante 3 a 5 meses), se asoció a una disminución del dolor asociado a la erección, el grado de incurvación, así como la desaparición de las placas en el 50% de los pacientes (80). En otro estudio llevado a cabo con 60 pacientes, la incurvación peneana mejoró un 30% (100). De igual manera, se observaron resultados similares en otro estudio no controlado llevado a cabo en 118 pacientes (101). Entre los EA más frecuentes se encuentra la intolerancia gastrointestinal (nauseas, vómito y diarrea).

**1.4.9 Acetil esteres de carnitina (Acetil L-carnitina):** La carnitina es un inhibidor de la coenzima A. Su mecanismo de acción en pacientes con EP es desconocido. Se postula que actúan reduciendo los niveles de calcio intracelular de las células endoteliales, lo cual disminuye la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno a nivel de la placa. Su utilidad en el tratamiento de la EP ha sido investigado en dosis de 1 gr. cada 12 horas durante 3 meses frente a tamoxifeno en un ensayo aleatorizado, doble ciego, demostrando una mejoría en la incurvación de 15,9°, respecto a 8,9° en el

grupo de tamoxifeno (102). La mejoría no es clínicamente significativa, por lo que son necesarios más estudios antes de recomendar su uso.

**1.4.10 Pentoxifilina:** La pentoxifilina es un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa que disminuye la producción del TGF beta1 e incrementa la actividad fibrinolítica (103). El incremento de óxido nítrico parece ser efectivo en prevenir la progresión de la EP y revertir la fibrosis (104). En un estudio no controlado llevado a cabo en 62 pacientes con EP, tratados con pentoxifilina durante 6 meses, se observó una estabilización o reducción del contenido de las placas, objetivada mediante ultrasonido (105). Sin embargo, la EAU no recomienda su uso.

	NE	GR
Otros tratamientos orales (acetil ester de carnitina, pentoxifilina) no se recomiendan	3	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.4.11 Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5):** El uso de estos fármacos en pacientes con EP, deriva de los resultados llevados a cabo en modelos animales, donde se ha evidenciado que son capaces de reducir la cantidad de colágeno/músculo liso, y la cantidad de colágeno tipo III respecto al colágeno tipo I, incrementando el índice de apoptosis de los componentes de la placa (106). **Levine y cols** demostraron que sildenafil tiene un efecto beneficioso en la reducción de la DE postoperatoria en pacientes con EP sometidos a incisión de placa y colocación de injerto de pericardio, sin embargo, estos resultados no alcanzaron la significación estadística (107). Por otra parte, el tratamiento con sildenafil ha demostrado ser eficaz en la reducción del tamaño de la placa en un modelo de rata con EP (45), mientras que la administración crónica de tadalafil se asoció a una regresión temprana de las placas en ratas (108). El tratamiento con tadalafil 2,5 mg diarios

durante 6 meses se asoció con una reducción estadísticamente significativa de las placas septales (69%), respecto al grupo control (no tratamiento). Sin embargo, este estudio se llevó a cabo en pacientes diagnosticados mediante ultrasonido de cicatrices/placas septales aisladas sin evidencia de deformidad peneana (109). Actualmente no se recomienda el tratamiento de primera línea de la EP con IPDE5.

### 1.5.1 TRATAMIENTO INTRALESIONAL

La inyección de agentes farmacológicamente activos dentro de la placa constituye otra modalidad de tratamiento que permite administrar mayores concentraciones del fármaco en el interior de la placa. Los principales agentes empleados en esta modalidad de tratamiento son:

**1.5.2 Esteroides:** Su mecanismo de acción consiste en antagonizar la respuesta inflamatoria que se produce durante la progresión de la placa, mediante la inhibición de la fosfolipasa A2, la supresión de la respuesta inmune y la disminución de la síntesis de colágeno (110). Se han realizado pequeños estudios no controlados, con leve mejoría. Hoy en día no existe lugar para estos tratamientos, debido a su falta de eficacia y el riesgo de atrofia de tejidos con obliteración de planos anatómicos que pueden dificultar una cirugía posterior (111).

	NE	GR
El tratamiento intralesional con esteroides no se asocia a la reducción de la incurvación peneana, disminución del volumen de la placa ni del dolor peneano, por lo que no puede ser recomendado	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.5.3 Verapamilo:** Es un antagonista de los canales de calcio. Su uso en pacientes con EP se basa en la alteración en el proceso de cicatrización inhibiendo la proliferación de fibroblastos a nivel de la placa, incrementando la



actividad de la collagenasa y disminuyendo la producción de colágeno, lo que condiciona una modificación de la respuesta inflamatoria en la fase temprana de la enfermedad (112).

Se han realizado varios estudios que demuestran que la inyección intralesional de verapamilo en dosis de 10 mg diluidos en 10 ml de solución fisiológica, administrado dos veces por semana durante 12 semanas consecutivas, induce una reducción significativa de la incurvación y el volumen de la placa (81) (113) (114) (115) (116). Sin embargo, el único estudio aleatorizado y controlado con placebo fue el llevado a cabo por **Shirazi y cols**, que incluyó a 80 pacientes, de los cuales 40 recibieron tratamiento con verapamilo y 40 con placebo (inyecciones de solución salina intraplaca) durante 24 semanas. Respecto a los resultados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tamaño de la placa, disminución de la incurvación, dolor peniano, o disminución en la consistencia de la placa (117). Los EA son poco comunes e incluyen náuseas, dolor peniano y equimosis en el sitio de la punción.

	NE	GR
El tratamiento intralesional con verapamilo puede inducir una reducción de la incurvación peniana y disminución del volumen de la placa	1b	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.5.4 Collagenasa:** La collagenasa de *Clostridium histolyticum* (CCh) es una mezcla purificada de collagenasas: la AUX I que destruye las uniones terminales del colágeno y la AUX II que destruye las secciones internas de colágeno (118). La CCh inyectada ejerce un efecto local que debilita el cordón fibroso, y produce una disrupción del mismo. Se introdujo en el mercado hace aproximadamente 20 años, como tratamiento de la enfermedad de Dupuytren (119). En 1985 **Gelbard** llevó a cabo primer estudio en el tratamiento de pacientes con EP (120) En 2013 la FDA aprobó el uso de *Xiaflex®* para el tratamiento no quirúrgico de la EP en pacientes con incurvación mayor o igual a

30 grados y placa peneana palpable (121), tras analizar los resultados de los ensayos clínicos pivotaes que se presentan a continuación:

En 2012, **Gelbard y cols** (122), llevó a cabo un estudio fase II prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la CCh en el tratamiento de la EP. Se incluyeron 147 pacientes, estratificados en función del grado de incurvación (30-60° ó > 60°) aleatorizados en 4 grupos para recibir CCh vs. placebo (3:1), con o sin modelaje de la placa (1:1). El ciclo de tratamiento consistió en dos inyecciones de 0.58 mg (10.000 U) de CCh, separadas entre sí por un espacio de 24-72 horas. Cada paciente recibió hasta 3 ciclos separados por un intervalo de 6 semanas. El modelaje peneano se aplicó entre 24 y 72 horas después de la segunda inyección y consistió en estirar el pene en estado flácido en la dirección opuesta a la curvatura y mantenerlo esta posición durante 30 segundos, para posteriormente retornar a la posición original durante otros 30 segundos. Se evaluaron los cambios en la curvatura peneana respecto al valor basal y el cambio en la puntuación del **PD-PRO domain score** (un cuestionario validado de 15 preguntas que cuantifica el impacto psicosexual de la EP, en concordancia con las directrices proporcionadas por la FDA), y el IIEF (índice internacional de función erétil). En cuanto a los resultados, la administración de CCh se asoció a una disminución de la incurvación peneana (29,7% respecto al 11% en el grupo placebo  $p=0.001$ ) y una disminución en el PD-PRO, lo que implica una disminución de los síntomas “molestos” asociados a la enfermedad ( $p=0.004$ ). Aquellos pacientes que recibieron modelaje mostraron una mejoría media de 32,4%, respecto al 2,5% de los pacientes del grupo placebo, que experimentaron un empeoramiento de la curvatura ( $p<0.001$ ). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas respecto al valor de IIEF.

Los EA más comunes fueron en su mayoría leves o moderados (equimosis en el sitio de la inyección, edema, rash y dolor peneano). No se comunicaron EA graves.

Posteriormente, **Gelbard y cols** (123), publicaron los resultados de dos estudios fase III prospectivos, aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego, controlados con placebo de diseño idéntico (IMPRESS I e IMPRESS II) con el objetivo de determinar la eficacia clínica y la seguridad de la CCh intralesional en sujetos con EP. El objetivo primario fue determinar el cambio en la incurvación peneana. Se incluyeron 417 y 415 pacientes, respectivamente. La duración media de la sintomatología de la EP fue de 4,1 años. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de 0,58 mg de CCh, en dos inyecciones por ciclo, con un intervalo de 6 semanas entre ciclos. El modelaje peneano se realizó a las 24-72 horas después de la segunda inyección. Los resultados evidenciaron una mejoría significativa de la curvatura (34 % vs. 18%;  $p<0,0001$ ) y del PDQ ( $p<0.0037$ ). Los objetivos secundarios fueron el porcentaje de respondedores globales, síntomas psicológicos y físicos evaluados mediante el PDQ, dominio de satisfacción global del IIEF, el porcentaje de respondedores compuestos (pacientes con mejoría del 20% o más del grado de incurvación y una mejoría del PDQ-PD score en 1 punto o más, y de la consistencia de la placa). El meta-análisis posterior reveló una diferencia estadísticamente significativa para todos los objetivos secundarios, excepto en la longitud peneana y el dolor peneano, basándose en múltiples algoritmos de comparación.

Se registraron EA en el 82,4% de los pacientes tratados con CCh, comparado con el 3,3% en los pacientes que recibieron placebo. Aquellos EA que excedieron el 5% fueron: dolor, inflamación y equimosis en el sitio de la inyección. Todos los EA fueron leves o moderados, y se resolvieron espontáneamente al cabo de 2 semanas. Seis pacientes experimentaron EA graves: tres pacientes presentaron hematoma peneano y 3 pacientes presentaron ruptura de cuerpos cavernosos que precisó reparación quirúrgica (123).

Las guías clínicas de la EAU (124) recomiendan el tratamiento con CCh con un nivel de evidencia 2b y un grado de recomendación C, basado en los resultados de dos pequeños estudios, con un escaso número de pacientes y un período de seguimiento insuficiente (125) (87). Sin embargo, la última

actualización de las guías se realizó en 2012, antes de que los estudios presentados a la FDA fueran publicados (122) (123).

	NE	GR
El tratamiento intralesional con colagenasa de clostridium se asocia a una disminución significativa de la incurvación peneana, así como de longitud y grosor de la placa.	2b	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

Por otra parte, estos estudios incluyen pacientes que se encuentran tanto en fase aguda, como en fase estable de la EP. Como se ha explicado anteriormente, el tratamiento conservador aplicado en la fase aguda podría reducir teóricamente el grado de inflamación y romper el ciclo de deposición de fibrina y el remodelamiento anormal de los tejidos (126), por lo que sería imperativo llevar a cabo más estudios acerca del efecto de este tratamiento en pacientes con EP en fase aguda de menos de 12 meses de evolución, a fin de dilucidar si estos pacientes presentan una mejor respuesta al tratamiento.

**1.5.5 Interferón:** El interferón  $\alpha$ -2b actúa disminuyendo la proliferación de fibroblastos, la producción de matriz extracelular y la producción de colágeno por los fibroblastos, mejorando el proceso de cicatrización de las placas de Peyronie en estudios in vitro (127).

En 2005 por **Kendirci y cols** publicaron un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (128), con el objetivo de estudiar el efecto del interferón  $\alpha$ -2b sobre la hemodinámica peneana, llevado a cabo con 39 pacientes (20 en el grupo placebo y 19 en el grupo interferón  $\alpha$ -2b) que recibieron 10 ml de solución salina en el grupo control versus  $5 \times 10^6$  unidades de interferón  $\alpha$ -2b a la semana, durante 6 semanas. Se registraron cambios en la incurvación peneana, tamaño de la placa, densidad de la placa, dolor con la erección y función eréctil al inicio y al final del tratamiento. Respecto a los

resultados, se evidenció una mejoría estadísticamente significativa del flujo sanguíneo peneano, incurvación peneana, tamaño de la placa, densidad de la placa y dolor con la erección en aquellos pacientes tratados con interferón respecto al grupo control. No se evidenció mejoría significativa de la función eréctil en ninguno de los grupos.

En cuanto a los estudios de eficacia, destaca el llevado a cabo por **Hellstrom y cols**, simple-ciego, multicéntrico, paralelo y controlado con placebo que incluyó a 117 pacientes (62 pacientes en el grupo placebo y 55 pacientes en el grupo de tratamiento), que recibieron 10 ml de solución salina versus  $5 \times 10^6$  unidades de interferón  $\alpha$ -2b respectivamente, inyectado de forma intralesional, dos veces a la semana durante 12 semanas. Se evaluaron los cambios en la incurvación peneana, tamaño de la placa, densidad de la placa, dolor peneano, función eréctil y flujo sanguíneo peneano. Los resultados evidenciaron una mejoría estadísticamente significativa en la incurvación peneana (7%, media 13,5°), tamaño de la placa (54,6% vs. 8,9%) y densidad de la placa en el grupo tratado con interferón. De igual manera, la resolución del dolor, y el flujo sanguíneo peneano, fueron significativamente superiores. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la función sexual (129). Los EA asociados al uso de interferón fueron en su mayoría síntomas pseudogripales leves o moderados de corta duración.

Más recientemente, en 2013, **Trost y cols** (130) publicaron un estudio retrospectivo con la finalidad de evaluar la eficacia del tratamiento intralesional con interferón- $\alpha$ 2b en pacientes con EP, que incluyó a 127 pacientes, con una edad media de 55 años y una curvatura media de  $42,4 \pm 18,6$  grados. Los pacientes fueron tratados con 2 inyecciones semanales durante una media de 12 semanas (rango 6-24). El tiempo de evolución medio de la EP fue de 2 años (rango 0,5-23). De todos los pacientes, el 54% respondió de forma satisfactoria al tratamiento, evidenciando una mejoría media de la incurvación de 9° ( $p < 0,001$ ). Aquellos pacientes con una incurvación menor de 30° al inicio del tratamiento, experimentaron una mejor respuesta al tratamiento (86% de los pacientes;  $p < 0,001$ ). No se evidenció una mejoría estadísticamente significativa

en el flujo sanguíneo peneano. No se identificaron factores predictivos de respuesta al tratamiento.

	NE	GR
El tratamiento intralesional con interferón puede mejorar incurvación peneana, el tamaño y densidad de la placa, así como el dolor peneano.	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.5.6 Litotricia extracorpórea con ondas de choque (LEOC):** Las ondas de choque son ondas de sonido de alta presión y baja frecuencia generadas por un dispositivo externo, aplicado directamente sobre la placa de Peyronie, que se localiza con la ayuda de ultrasonido. Su mecanismo de acción en el tratamiento de la EP no está del todo esclarecido. Actualmente se postulan dos hipótesis: la primera de ellas sugiere que la LEOC actúa directamente provocando el daño y la remodelación de la placa. La segunda hipótesis postula que incrementa la vascularización, generando calor y desencadenando una reacción inflamatoria, que incrementa la actividad de los macrófagos, causando la lisis y reabsorción de la placa (131).

La primera experiencia preliminar fue publicada por **Husain y cols** en el año 2000. Se trata de un estudio prospectivo que incluyó a 37 pacientes que recibieron un mínimo de 3 sesiones de tratamiento con LEOC, administrándose un total de 3000 ondas, con un intervalo de 3 semanas entre cada sesión. El seguimiento medio fue de 7,5 meses. De los 34 pacientes que completaron el protocolo de tratamiento, se evidenció una mejoría estadísticamente significativa de la incurvación peneana en el 47%, con una reducción media de 29,3 grados (10°-60°) ( $p<0,001$ ). El 60% de los pacientes refirieron una mejoría casi inmediata del dolor con una media de 2,3/10 puntos (1-4) ( $p<0,001$ ) en la escala VAS (escala analógica visual). Los EA fueron de intensidad leve y en su mayoría consistieron en equimosis de la zona tratada. No se registraron EA graves. (131). A este estudio preliminar, le siguieron al menos 3 estudios no

controlados, que no lograron demostrar la eficacia de la LEOC para el tratamiento de la EP (132) (133) (134).

En 2009, se publicó el primer estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (135), que incluyó a 100 pacientes con EP de menos de 12 meses de evolución, que recibieron tratamiento con LEOC (n=50) versus placebo (n=50). Los pacientes recibieron cuatro sesiones de tratamiento, con periodicidad semanal. En cada sesión se administraron 2000 ondas. En el grupo placebo, se utilizó un transductor no funcionante. Las variables estudiadas fueron: función eréctil, evaluada mediante la versión corta del IIEF (IIEF-5/SHIM); dolor, que se evaluó mediante la escala VAS y la calidad de vida que se midió mediante el cuestionario QoL. El tamaño de la placa se midió en centímetros y el grado de incurvación se midió en grados. Respecto a los resultados, el dolor, la función sexual y el deterioro en la calidad de vida disminuyeron significativamente en aquellos pacientes que recibieron LEOC a las 12 semanas post-tratamiento; por el contrario, no se evidenciaron cambios en el tamaño de la placa ni en el grado de incurvación. En el grupo placebo se evidenció un incremento no significativo de estos parámetros. A las 24 semanas post-tratamiento, la función sexual y calidad de vida permanecieron sin cambios en los pacientes tratados con LEOC, y el dolor disminuyó significativamente en ambos grupos, mientras que en el grupo placebo se evidenció un incremento estadísticamente significativo del tamaño de la placa y el grado de incurvación, con respecto a su valor basal.

La evidencia actual acerca de la seguridad de la LEOC en el tratamiento de la EP, parece adecuada, pero su eficacia no permite recomendar el uso de este procedimiento. Existe una falta de estandarización respecto al protocolo de tratamiento: en los estudios anteriormente descritos se emplean un promedio entre 2000 y 3000 ondas por sesión, y el número de sesiones varía entre 3 y 5 (136).

	NE	GR
El tratamiento con litotricia extracorpórea con ondas de choque no ha demostrado mejorar incurvación peneana ni el tamaño de la placa, por lo que no debe ser utilizado con esta finalidad. Sin embargo, puede ser beneficioso en el tratamiento del dolor peneano.	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.5.7 Dispositivos de vacío:** La aplicación de la terapia de vacío actúa incrementando la actividad de las enzimas degradativas a través del modelaje de la túnica albugínea.

Respecto a la utilización de dispositivos de vacío en el tratamiento de la EP, solo se ha publicado un estudio no controlado que incluyó a 31 pacientes que utilizaron el dispositivo 10 minutos, dos veces al día durante 12 semanas (137). Al final del estudio se evidenció una reducción estadísticamente significativa del dolor peneano ( $p < 0,012$ ) y un incremento de la longitud peneana en extensión, en una media de 0,5 cm ( $p < 0,0029$ ). La reducción de la incurvación se evidenció en el 67% de los pacientes, 10% experimentaron empeoramiento y un 23% no reportaron cambios. La mitad de los pacientes incluidos en el estudio refirieron encontrarse satisfechos con los resultados del tratamiento, mientras que el 50% restante se sometió a tratamiento quirúrgico. Evidentemente, es necesario llevar a cabo más estudios para esclarecer el papel de la terapia de vacío en el tratamiento de la EP.

**1.5.8 Dispositivos de tracción:** Los dispositivos extensores de pene (DEP), fueron inventados en Dinamarca en el año 1990. Dentro de sus indicaciones, se les atribuía cierto grado de eficacia en el tratamiento de la EP; sin embargo no se encontraban avalados por ninguna publicación formal. La primera descripción del uso de DEP se remonta al año 2004, donde aparecen comunicaciones acerca de su uso en la faloplastia no quirúrgica (138).



En estos últimos años, el uso de dispositivos extensores de pene (DEP), ha suscitado enorme interés en la comunidad científica (139)(140)(141). La elevada disponibilidad del producto, su comercialización a través de Internet y su utilización relativamente sencilla, han contribuido al incremento en su uso. La idea de un tratamiento no quirúrgico que genere una tracción mecánica progresiva sobre el pene, que sea capaz de corregir una incurvación peneana anormal, es atractiva tanto para los clínicos como para los pacientes

Está bien documentado que la expansión gradual de los tejidos mediante tracción resulta en la formación de nuevo tejido conectivo. Este fenómeno ha sido demostrado en el tejido óseo y muscular, y es la base del tratamiento con expansores empleado en cirugía plástica. Actualmente se aplica en el tratamiento de cicatrices de Dupuytren. La expansión de los tejidos activa la proliferación celular a través de varios mecanismos que incluye: la proliferación celular mediada por la ciclina D1 (142), la señalización paracrina del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (143), y la activación de canales de calcio mecanosensitivos y de la vía del IP3/DAG (diacilglicerol) (144). Hasta la fecha, la terapia con dispositivos de tracción del pene (DEP) no ha tenido un rol significativo en el manejo de la EP. La evidencia actual proviene de pequeños estudios prospectivos **no controlados**.

Una de las primeras comunicaciones fue la presentada por **Scroppo y cols** en 2001, llevado a cabo con 8 pacientes con EP de al menos 3 meses de evolución. Los autores reportaron un aumento en la longitud del pene de 4,1 mm ( $p>0,05$ ) (145).

El primer ensayo piloto fue realizado por **Levine y cols** en 2008; se incluyeron 10 pacientes que recibieron tratamiento con DEP entre 2 y 8 horas diarias durante 6 meses. Los resultados fueron una disminución del 33% del grado de incurvación, lo que se traduce en una disminución de la incurvación media de 51 a 34°, y un incremento de la longitud del pene flácido, medido en extensión entre, 0,5 y 2 cm (146). Ninguno de los pacientes presentó

recurrencia o empeoramiento de la curvatura tras 6 meses de seguimiento. No se reportaron EA.

Posteriormente, **Gontero y cols** publicaron los resultados de un estudio fase II, que incluyó a 19 pacientes con EP >12 meses de evolución, con una incurvación <50° tratados con DEP durante 6 meses, evidenciando una disminución de la curvatura en un 40% de los pacientes y la estabilización de la misma, sin cambios en el 53%, con resultados mantenidos a los 12 meses (147). Sin embargo, el requisito de encontrarse en la fase estable de la enfermedad ha derivado en la selección de un subgrupo de pacientes con una enfermedad menos susceptible a los cambios plásticos subsiguientes a la aplicación de fuerzas de tracción (140).

En 2010, **Ralph y cols** publicaron unas guías clínicas acerca del manejo de la EP, basadas en la evidencia científica disponible, concluyendo (en base a estudios prospectivos no controlados) que la terapia con extensor de pene reporta una disminución de la incurvación y un incremento en la longitud del pene (1).

El principio de la mecanotransducción (conocido como un proceso a nivel celular que transforma estímulos mecánicos en una respuesta química que es capaz de activar la proliferación celular) ha sido aplicado con el uso de extensores de pene en el tratamiento no quirúrgico de la enfermedad de la Peyronie (142). En un estudio piloto, llevado a cabo por **Martínez-Salamanca y cols**, se demostró que el tratamiento con el extensor peneano es un tratamiento seguro y efectivo en fase aguda de la enfermedad de la Peyronie (148).

De igual manera, se ha documentado el uso de DEP en el postoperatorio de la cirugía de la EP. En 2007 **Moncada y cols** publicaron un estudio aleatorizado, no controlado donde se incluyeron 40 pacientes sometidos a cirugía de corrección de la EP (12 cavernoplastias y 28 plicaturas), que fueron aleatorizados para utilizar DEP versus observación durante el período

postoperatorio. Los pacientes del grupo DEP comenzaron a utilizarlo una vez cicatrizada la herida quirúrgica (2 a 3 semanas posteriores a la cirugía) entre 8 y 12 horas diarias durante un período de al menos 4 meses. En ambos grupos, se evidenció una disminución en la longitud del pene posterior a la cirugía entre 0,5 y 4 cm. El uso de DEP se asoció con un incremento de la longitud del pene entre 1 y 3 cm, proporcional al número de horas mensuales de uso. El tratamiento demostró ser bien tolerado (149)

Otra indicación en la que DEP ha demostrado su utilidad, es en el tratamiento de aquellos pacientes que han sido sometidos a la explantación de una prótesis de pene, preservando la longitud peneana y evitando la fibrosis de los cuerpos cavernosos que ocurre tras la explantación (139)

	NE	GR
Los dispositivos de vacío y los dispositivos de tracción peneana pueden disminuir la incurvación peneana e incrementar la longitud del pene	3	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

### 1.6.1 TRATAMIENTO TÓPICO

**1.6.2 Verapamilo tópico:** El verapamilo aplicado de forma tópica no parece penetrar hasta la túnica albugínea (150), por lo que su uso es controvertido.

	NE	GR
La aplicación tópica de verapamilo en gel al 15% puede disminuir la incurvación peneana y el tamaño de la placa	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**1.6.3 Iontoforesis:** La iontoforesis transdérmica (EMDA) es un método para la administración de medicación de forma no invasiva, utilizada en varios campos de la medicina (antiinflamatorios y analgésicos en patología articular, insulina para pacientes diabéticos) (151). Se ha demostrado eficaz para la difusión de medicación en el interior de la albugínea (152). Su principio fundamental consiste, en utilizar energía en forma de corriente eléctrica de baja amplitud, para conducir moléculas cargadas positivamente en el tejido subyacente (152). Se considera indoloro, seguro y efectivo (82) (153) (154). La combinación de fármacos resulta más eficaz que la monoterapia para el tratamiento de la enfermedad de la EP (153).

Se ha probado a administrar dexametasona, verapamilo y lidocaína en diferentes pautas a través de esta vía. La más utilizada es la combinación de verapamilo y dexametasona. Hasta la fecha, la disminución de la incurvación ha sido modesta (entre 10° y 15°), aunque puede ser válida para pacientes con incurvación leve-moderada y aplicado en fases precoces.

Los EA son leves en su mayoría, y el eritema temporal en el sitio de aplicación del electrodo, es el más frecuente. Los resultados de los estudios clínicos son prometedores, pero se necesitan más trabajos para recomendar su uso.

	NE	GR
La iontoforesis con verapamilo en dosis de 5 mg y dexametasona en dosis de 8 mg puede disminuir la incurvación peneana y el tamaño de la placa	1b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

### 1.7.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de que el tratamiento conservador ha demostrado su efectividad en el tratamiento del dolor asociado a la erección en la mayoría de los

hombres, solo un pequeño porcentaje de pacientes experimenta una rectificación significativa del pene. La cirugía sigue siendo el patrón oro en el tratamiento de la EP. Su objetivo es corregir la incurvación para permitir una actividad sexual satisfactoria (155).

### 1.7.2 INDICACIONES:

El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con enfermedad estable durante 3 meses que tengan dificultades para mantener relaciones sexuales a causa del grado de incurvación. Algunos autores sugieren esperar un período entre 6 y 12 meses (156). Los signos de estabilidad (inactividad) de la enfermedad son la desaparición del dolor y la estabilización de la curvatura.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es corregir el defecto y sus consecuencias. Se puede abordar directamente el área fibrosa, o bien realizar técnicas de corrección en áreas sanas y contralaterales al sitio de la incurvación.

Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de la incurvación peneana	NE	GR
La cirugía está indicada cuando la EP se encuentra en fase estable durante al menos 3 meses (ausencia de dolor y de progresión de la incurvación), lo cual habitualmente ocurre a los 12 meses del inicio de los síntomas, y cuando la deformidad compromete la actividad sexual	3	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

### 1.7.3 VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA DEL PACIENTE

La valoración del paciente permite establecer correctamente el diagnóstico y plantear una estrategia adecuada de tratamiento. Por este motivo es fundamental realizar una adecuada historia clínica, exploración física y solicitar pruebas de imagen, si parece conveniente.

Los objetivos y los potenciales riesgos de la cirugía deben ser discutidos con el paciente, realizando una explicación concisa de las técnicas posibles y la valoración de las expectativas, con la finalidad de que pueda tomar una decisión informada. En este sentido, la entrega del consentimiento informado es crucial antes de iniciar algún tratamiento para la EP. Entre los potenciales riesgos que deben ser mencionados se incluyen: acortamiento peneano, DE, sensación de adormecimiento/disminución de la sensibilidad del pene, reaparición de la incurvación, palpación de los puntos de sutura a nivel del cuerpo del pene y la necesidad de realizar circuncisión en el momento de la cirugía (1). El algoritmo del tratamiento quirúrgico de la EP se ilustra en la Figura 6:

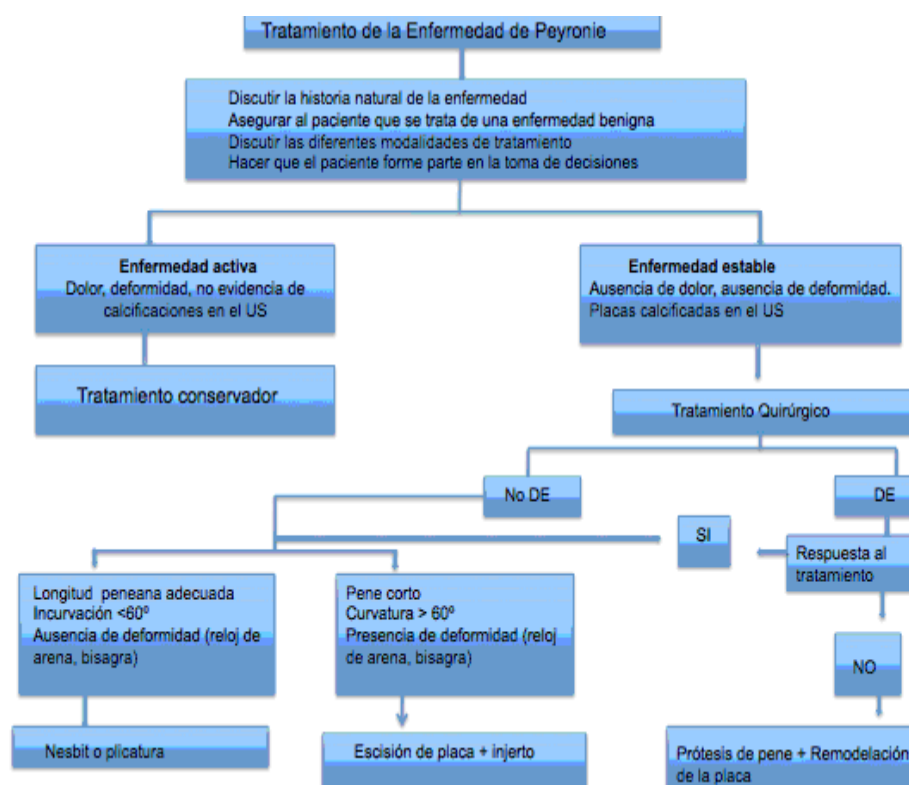


Figura 6. Algoritmo terapéutico de la EP  
Modificado de E. Wespes, K. Hatzimouratidis, I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou, I. Moncada, A. Salonia, Y. Vardi. EAU Guidelines of Penile Curvature 2014 (124).

	NE	GR
La longitud peneana, la función eréctil (incluyendo la respuesta a fármacos en caso de DE) y las expectativas del paciente, deben ser evaluadas previo a la cirugía	3	C

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

#### 1.7.4 CLASIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

En líneas generales, el tratamiento quirúrgico de la EP se clasifica en dos tipos de procedimientos: procedimientos para acortar el pene y procedimientos para alargar el pene (157).

Los procedimientos que acortan el pene son la técnica de **Nesbit** y las plicaturas que se realizan en la zona convexa del pene, en la albugínea sana.

Están indicados cuando el paciente tiene una rigidez de erección adecuada para la penetración con o sin ayuda de tratamiento farmacológico y una curvatura inferior a 60°, con ausencia de deformidad en reloj de arena. Por el contrario, si el paciente tiene una curvatura mayor de 60° o presenta un defecto en reloj de arena o en bisagra, estará indicado realizar un procedimiento para alargar el pene, con la ayuda de un injerto (158). En aquellos casos donde se asocia DE con rigidez inadecuada para la penetración a pesar de tratamiento oral, está indicada la colocación de una prótesis de pene (159).

En la Tabla 3 se presentan los resultados de los diferentes procedimientos quirúrgicos de la enfermedad de Peyronie (datos obtenidos de diferentes estudios, no comparables) (160) (161) (162) (163) (164).

	PLICATURA DE LA TÚNICA ALBUGINEA		PROCEDIMIENTOS DE ALARGAMIENTO DEL PENE
	NESBIT	PLICATURA	INJERTOS
Acortamiento peneano	4,7-30,8%	41-90%	0-40%
Enderezamiento del pene	79-100%	58-100%	74-100%
Curvatura persistente o recurrente	4-26,9%	7,7-10,6%	0-16,7%
Disfunción eréctil postoperatoria	0-13%	0-22,9%	0-15%
Hipoestesia del pene	2-21%	0-21,4%	0-16,7%

Tabla 3. Resultados de los procedimientos de plicatura de la túnica albugínea y procedimientos de alargamiento de pene (corporoplastia con colocación de injerto).

### 1.8.1 PROCEDIMIENTOS DE PLASTIA/PLICATURA DE LA TUNICA ALBUGINEA

Consiste en acortar el lado sano del pene, bien mediante la exéresis de un fragmento de túnica albugínea o su plicatura. Estas técnicas se caracterizan por tener buenos resultados funcionales y baja morbilidad cuando están correctamente indicadas; pero pueden producir resultados funcionales no aceptables en pacientes con curvaturas complejas o acortamiento peneano importante.

En 1965 **Nesbit** fue el primero en describir la escisión de elipses de túnica albugínea en el lado opuesto a la curvatura, para el tratamiento de la incurvación peneana congénita. Catorce años más tarde, la técnica se convirtió en una opción de tratamiento exitosa, no solamente para el tratamiento de esta patología, sino también para la EP (165)

Los procedimientos de plicatura comparten los principios de la plastia de **Nesbit**, pero son más sencillos en su ejecución. Muchos se describen en la literatura como modificaciones de la técnica de **Nesbit**. Se basan en una o muchas incisiones longitudinales en el lado convexo del pene, que se cierran de forma horizontal, aplicando el principio de **Heineke-Miculicz**, o en plicaturas



sin incisión de la túnica albugínea (166) (167) (168) (169) (170) (171).

Otra modificación, descrita como la técnica de los **16-puntos (16-dot)**, emplea una tensión mínima y se realiza bajo anestesia local (172). El uso de suturas no absorbibles reduce la recurrencia de la incurvación.

**Pryor y Fizpatrick** describieron un procedimiento de resección y plicatura de la cara opuesta a la lesión de La Peyronie (160). Este procedimiento contrarrestaba los efectos de la lesión inelástica al acortar la cara opuesta más distensible del cuerpo cavernoso. Otros autores como **Yachia**, realiza la exéresis de la elipse en sentido longitudinal con respecto al eje del pene y el cierre se practica en forma transversal con la finalidad de producir más acortamiento del lado convexo (169).

**Donatucci y Lue** (173) apuestan por técnicas mínimamente invasivas, que se realizan de forma ambulatoria y con anestesia local, en las que no es preciso disecar la uretra ni el paquete vasculonervioso. Este grupo presentó los resultados de su técnica en 132 pacientes, tras 10 años, registrando un éxito del 93%.

#### **1.8.1.a. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

En primer lugar es preciso provocar una erección artificial en el quirófano. La mayoría de los autores emplean solución fisiológica que se infunde a través de una punción en el glande o en el cuerpo cavernoso; otros emplean drogas vasoactivas (prostaglandina E1) (107).

Posteriormente, se realiza una incisión subcoronal del prepucio a 1,5-2 cm del surco balanoprepucial retrayendo y denudando el pene hasta su base, quedando expuesta la fascia de Buck. Si el paciente está previamente circuncidado, la incisión se debe realizar a nivel de la cicatriz previa. La denudación del pene ofrece una exposición de las lesiones del cuerpo del pene

y distales. En pacientes con placas de localización proximal se puede efectuar una segunda incisión a nivel del escroto, lateral a la base del pene. A continuación se identifica el lado convexo de la placa y se realizan incisiones elípticas de entre 5-10 mm de longitud transversal en la túnica albugínea sana, aproximadamente 1mm por cada 10 grados de incurvación (157). El número de plastias es variable, dependiendo de la morfología y el grado de la curvatura. La incisión se lleva a cabo cortando con bisturí a través de las fibras longitudinales de la túnica albugínea, dejando intactas las fibras circulares. El defecto resecado debe ser cerrado con sutura absorbible si se ha realizado una plastia, ya que los bordes de la incisión facilitarán la correcta cicatrización y adhesión entre ellos (174). Si se ha realizado una plicatura, no existe incisión de la túnica albugínea, por lo cual se deben emplear suturas no reabsorbibles, realizando un nudo invertido enterrado, intentando que éste no sea palpable.

Cuando la curvatura es dorsal, la fascia de Buck debe abrirse de forma longitudinal a ambos lados de la uretra y las incisiones de la plicatura o las suturas de la plastia deben incluir la túnica adyacente a la uretra en ambos lados. La rigidez del pene se vuelve a comprobar provocando una nueva erección artificial usando suero salino.

Una vez corregida la curvatura de forma satisfactoria, la fascia de Buck se vuelve a aproximar utilizando suturas de material reabsorbible de 3/0, de forma similar a como se realiza una circuncisión (175). Se recomienda realizar un vendaje compresivo, que se debe mantener entre 24 y 72 horas.

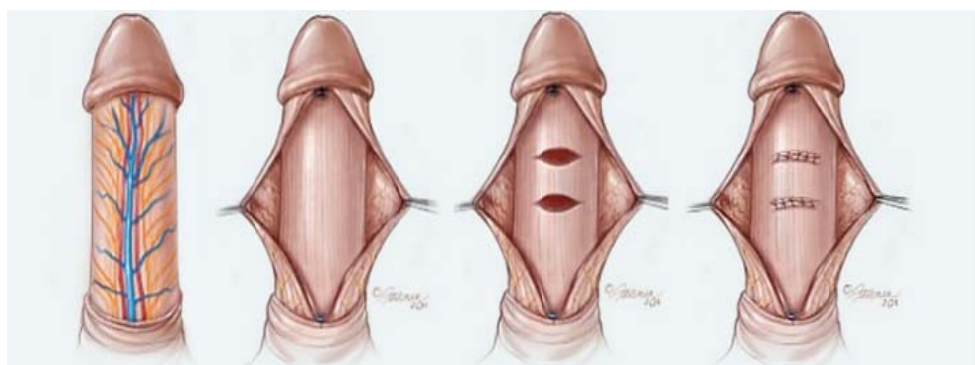


Figura 7. Procedimiento de plicatura de la túnica albugínea

### 1.8.1.b CUIDADOS POSTOPERATORIOS

Se recomienda la abstinencia sexual hasta la sexta semana de la cirugía, si el postoperatorio transcurre sin complicaciones.

Algunos autores como **Moncada y cols**, recomiendan en primer lugar, realizar ejercicios de estiramiento del pene, durante 5 minutos dos veces al día a partir de la segunda semana postoperatoria. Posteriormente, a partir de la tercera semana, se recomienda el uso de DEP, aplicado diariamente, con un mínimo de 6 horas y un máximo de 12 horas diarias (176).

### 1.8.1.c. RESULTADOS

La rectificación total del pene se consigue en más del 80% de los casos (177). La recurrencia de la curvatura y la hipoestesia del pene, son complicaciones poco frecuentes (alrededor del 10%) y el riesgo de DE es mínimo (157) (161). Es frecuente el acortamiento del pene (161) en 1-1,5 cm en el 85% de los pacientes, aunque raramente es el responsable de la disfunción sexual postoperatoria (160) (178). Sin embargo, los pacientes suelen percibir que la pérdida de longitud del pene es mayor a la pérdida real (161) (177).

Existen múltiples series de pacientes tratados mediante estas técnicas, con largos períodos de seguimiento postoperatorio. **Taylor y Levine**, publicaron los resultados de su serie de plicaturas realizadas en 90 pacientes, con un período medio de seguimiento de 70 meses (179). La tasa de éxito fue de 93%, evidenciando una recidiva de la incurvación tras la cirugía en un 2% de los pacientes. El 28% de los pacientes notó una disminución de la rigidez de la erección, sin embargo el 88% fue capaz de penetrar con o sin ayuda de IPDE5. Respecto a la sensibilidad peneana, el 68% de los pacientes no notaron cambios en la misma. El 74% de los pacientes refirió acortamiento de la longitud del pene, sin embargo, tras comparar los datos con las medidas obtenidas previas a la cirugía, se demostró que ésta no había sufrido cambios

en el 82% de los pacientes. De igual manera, los resultados de las modificaciones de la técnica (172) (157) son similares a los la técnica de **Nesbit**. No existe suficiente evidencia para recomendar una técnica sobre otra.

Los resultados de las diferentes series publicadas, se resumen en la Tabla 4:

DATOS PUBLICADOS. RESULTADOS DE PLICATURAS							
Autor	Fecha de publicación	Nº pacientes	Tipo de procedimiento	% rigidez	% con DE	Disminución de la sensibilidad	Media de seguimiento (meses)
Montague y cols	1999	28	Nesbit modificado	89	4	ND	24,1
Gholami y cols	2002	132	Plicatura 16 puntos	85	3	ND	31
Syed y cols	2003	50	Nesbit	90	ND	21	84
Savoca y cols	2004	218	Nesbit	86,3	13	11	89
Rolle y cols	2005	50	Nesbit	100	0	ND	ND
Brock y cols	2006	23	Nesbit modificado	91	ND	4	25
Greenfield y cols	2006	68	Nesbit modificado	99	7,3	4	29

Tabla 4. Resultados publicados para los procedimientos de plicatura de la túnica albugínea en el tratamiento de la EP.

ND: No descrito

DE: Disfunción eréctil.

Modificado de: Taylor FL, Levine LA. *Urol Clin N Am* 34 (2007): 527.

#### 1.8.1.d. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

En líneas generales, la morbilidad de estos procedimientos es baja. Las complicaciones más frecuentemente descritas son: infección de la herida quirúrgica, hematoma a nivel del pene (que en algunos casos puede llegar a necesitar drenaje quirúrgico) y retención urinaria. Otras complicaciones menos frecuentes son: perforación uretral, que puede dar origen a la aparición de una fístula uretral, y fimosis, en aquellos pacientes en los que se ha preservado el prepucio (180).

#### **1.8.1.e. SATISFACCIÓN GLOBAL**

El tratamiento quirúrgico de la EP se asocia a altas tasas de satisfacción global que oscilan entre el 76% y el 100% (159) (178) (181). Los principales factores que contribuyen a la satisfacción del paciente son: la rectificación del pene y la mejoría de la actividad sexual (182).

Entre los factores que se asocian a bajas tasas de satisfacción se encuentran: DE tras cirugía, presencia de curvatura residual, acortamiento excesivo del pene, alteraciones de la sensibilidad del pene y molestias en relación con la palpación de los puntos de sutura, que en algunas ocasiones pueden ocasionar dolor durante la erección (182).

El acortamiento del pene a consecuencia de la cirugía es común, sin embargo, no suele afectar la función sexual (183) (184).

#### **1.9.1 PROCEDIMIENTOS DE INCISIÓN/ESCISIÓN DE PLACA E INJERTO**

Estos procedimientos consisten en realizar una incisión en el lado corto (cóncavo) del pene, con la finalidad de incrementar su longitud, mediante la creación de un defecto en la túnica albugínea, que posteriormente se cubre con un injerto. La escisión de la placa se ha asociado con altas tasas de DE postoperatoria en relación con fuga venosa (185). Por el contrario, la realización de incisiones de relajación y una disección cautelosa del material calcificado de la placa, puede emplearse de forma efectiva para cambiar la forma del pene y permitir el empleo de un injerto (186).

	NE	GR
Las técnicas que emplean injertos son el tratamiento de elección en pacientes con EP que tienen una longitud del pene inadecuada, incurvación >60° y presencia de deformidades especiales (reloj de arena o efecto bisagra).	2b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

Entre los inconvenientes que conlleva esta técnica, destacan la posible retracción posterior del injerto, la recidiva de la curvatura, las lesiones neurovasculares como consecuencia de la cirugía y la DE secundaria (158).

El injerto ideal debe ser un material fácilmente disponible y ser asequible para su obtención, debe tener capacidad de distensión para adaptarse a los cambios que se producen en la túnica albugínea durante la erección y debe tener una alta tasa de eficacia, con una baja tasa de complicaciones (187).

El injerto más empleado hasta la actualidad, ha sido el injerto venoso (188). El hecho de que contenga tejido muscular y fibras elásticas podría garantizar cierto grado de elasticidad. Estudios experimentales han demostrado que la túnica albugínea es capaz de regenerarse sobre el parche venoso (189).

Los tejidos sintéticos como pericardio o submucosa intestinal, tienen la ventaja de evitar el tiempo quirúrgico adicional que se requiere en la extracción de los injertos autólogos sin embargo, producen una reacción inflamatoria muy marcada que puede conducir a la fibrosis y aumentan el riesgo de infección (187). No existen datos a favor de una u otra clase de injerto con respecto a la cicatrización o al desarrollo de DE de novo (175).

Actualmente los injertos dérmicos, que fueron usados asiduamente en épocas anteriores se encuentran en desuso debido al desarrollo de quistes de inclusión en la zona del injerto, lo que obligaba a reintervenir a los pacientes (190).

Aún no existe un consenso sobre el injerto ideal. Además del injerto venoso autólogo (188) (191), los más utilizados son los de mucosa intestinal y (192) pericardio bovino (193). Más recientemente se han empleado injertos de mucosa oral (194) con resultados esperanzadores. La Tabla 5 resume los injertos comúnmente empleados:

TIPOS DE INJERTOS EMPLEADOS EN LA CIRUGÍA DE LA EP
<b>Injertos Autólogos</b>
Dermis
Injertos venosos
Túnica albugínea
Túnica vaginal
Fascia temporal
Mucosa oral
<b>Injertos Heterólogos</b>
Pericardio de cadáver
Fascia lata de cadáver
Dura madre de cadáver
<b>Xenoinjertos</b>
Submucosa de intestino delgado de origen porcino
Pericardio bovino
Dermis porcina
<b>Injertos Sintéticos</b>
Gore-tex
Dacron

Tabla 5. Tipos de injertos empleados en el tratamiento de la EP.

### 1.9.1.a. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Al igual que en los procedimientos de plastia/plicatura, es preciso provocar una erección artificial. Posteriormente se realiza una incisión subcoronal y se denuda el pene hasta su base. Cuando la curvatura es dorsal, es preciso disecar y elevar el paquete neurovascular sobre la zona de máxima curvatura, y la fascia de Buck se incide de modo bilateral y longitudinal, en paralelo a la uretra. En ausencia de defecto bisagra, se debe hacer un simple incisión transversal centrada en la zona de máxima curvatura, con forma de “H” modificada, lo que permite crear un defecto de forma rectangular. En presencia de efecto bisagra, indentación o estrangulamiento, o en pacientes con calcificaciones extensas, este tejido se debe escindir antes de la colocación del injerto.

Después de la incisión o escisión parcial de la placa, el pene se coloca en extensión y las esquinas del defecto se referencian con suturas absorbibles de 4/0. La longitud del pene debe medirse nuevamente luego de esta maniobra, ya que es posible que haya aumentado al menos 1 cm tras la misma. El injerto se une al defecto mediante una sutura continua, dejando aproximadamente un 10% extra de la longitud del mismo con respecto al defecto, para compensar la posibilidad de retracción del mismo. A continuación, se provoca nuevamente una erección artificial, con la finalidad de identificar deformidades residuales. En ocasiones, es necesario realizar una plicatura complementaria, que no compromete la rigidez postoperatoria ni produce un acortamiento significativo (107). El injerto también debe ser fijado a las fibras del septo, empleando varias suturas.

En el caso de curvaturas ventrales, tras disecar la uretra, se practica de igual manera la incisión en forma de “H” y se coloca el injerto que abarca ambos cuerpos cavernosos, por debajo de la uretra.

Posteriormente, la fascia de Buck se vuelve a aproximar usando suturas absorbibles, al igual que la piel del pene, y se coloca un vendaje compresivo, similar al empleado en la corrección con plicaturas.





Figura 8. Procedimiento de escisión de placa y colocación de injerto

#### **1.9.1.b. CUIDADOS POSTOPERATORIOS**

En líneas generales, son similares a los recomendados en los procedimientos de plicatura, con algunas variantes.

Si no ocurren complicaciones, se recomienda una primera revisión a las 2 semanas de la intervención. En este momento, además de realizar los ejercicios de estiramiento descritos anteriormente, se deben realizar masajes en la zona del injerto, con la finalidad de evitar la retracción del mismo. Los hematomas que se producen bajo el injerto y que son visibles a través de la piel del pene, no se suelen aspirar a menos que produzcan dolor importante, por lo que generalmente el manejo es conservador. A partir de la tercera semana de la cirugía, se recomienda el uso de dispositivos de tracción, empleando el esquema anteriormente descrito (176). Algunos autores, recomiendan la utilización de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE5) durante los dos primeros meses tras la cirugía (172).

### 1.9.1.c. RESULTADOS

De acuerdo a las diferentes series, el enderezamiento de la curvatura varía entre el 66% (187) y el 96% (107), mientras que el acortamiento del pene ocurre entre el 16 y el 100% de los casos (195). La DE de novo se presenta hasta en el 46% de los pacientes (187), generalmente debido a una fuga venosa en el lugar del injerto o por empeoramiento del estatus vascular en relación con comorbilidades.

En un estudio realizado por **Taylor y Levine**, donde se analizaron los resultados de ciento once cavernoplastias realizadas con injerto Tutoplast de pericardio humano, con una media de seguimiento de 58 meses, el 92% de los pacientes tenía una rigidez satisfactoria tras la cirugía, y el 76% eran capaces de penetrar con la ayuda de IPDE5. La incurvación recidivó en el 12% de los pacientes. Aunque la mayoría de los pacientes referían haber perdido longitud, la comparación de las medidas previas y posteriores a la cirugía, revelaron un aumento de la longitud de 0,2 cm tras la cirugía. La sensibilidad permaneció intacta en la mayoría de los pacientes y un 89%, describían capacidad para llegar al orgasmo (179).

Estos datos coinciden con lo publicado en otras series, donde la rigidez postoperatoria oscila entre el 63% (192) y el 100% (196); en cambio, el desarrollo de ED secundaria es variable, con tasas que oscilan entre el 0% (194) y el 53% (192). Esta diferencia probablemente se deba a los criterios en la recogida de datos y a los diferentes cuestionarios aplicados.

En 2009 **Cormio y cols** publicaron los resultados de una serie de 15 cavernoplastias con injerto de mucosa oral, con un seguimiento postoperatorio de 12 meses. De acuerdo a sus resultados, los pacientes mantuvieron una buena rigidez postoperatoria en el 100% de los casos; no se presentaron casos de recurrencia de la incurvación, así como tampoco se reportó ningún caso de DE de novo. La longitud peneana media postoperatoria se incrementó en 1,8 cm tras el procedimiento. La satisfacción de los pacientes fue del 93% y del 100% en sus parejas (197), datos muy alentadores en espera de más series

que incluyan mayor número de pacientes y seguimientos más prolongados. La Tabla 6 resume los resultados de las principales series publicadas.

RESULTADOS PUBLICADOS CON DIFERENTES TIPOS DE INJERTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EP						
Autor	Fecha	Nº pacientes	Tipo injerto	Rigidez (%)	DE	Seguimiento (meses)
Gelbard	1996	69	Fascia temporal	74	14	ND
El-Sakka	1998	112	Vena	96	12	18
Yurkanim	2001	22	Vena	66,6	46	16
Akkus	2001	50	Vena	80	6	32
Hatzichristou	2002	17	Túnica albugínea	100	0	39
Egydio	2002	33	Pericardio bovino	87,9	ND	19
Adeniyi	2002	51	Vena	82	8	16
Levine	2003	40	Pericardio humano	98	30	22
Montorsi	2004	50	Vena	72	22	>60
Kalsi	2005	113	Vena	86	15	12
Shiohvili	2005	26	Mucosa bucal	92,3	7,7	38,4
Beyer	2007	19	Intestino porcino	63	53	15
Hsu	2007	48	Vena	90	5	ND
Kadioglu	2008	22	Vena	72,8	13,6	>60
Cormio	2009	15	Mucosa bucal	100	0	12,1

Tabla 6. Resultados publicados empleando diferentes tipos de injertos en el tratamiento de la EP.

ND: No descrito

DE: Disfunción eréctil

#### 1.9.1.d. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Los injertos autólogos se asocian a mayores complicaciones en el sitio de la implantación y a complicaciones peneanas (198). Por el contrario, los injertos sintéticos se asocian a una mayor tasa de infección y fibrosis del injerto, debido a la inflamación que se produce alrededor del mismo, lo que resulta en la contractura de la zona. También pueden presentarse reacciones alérgicas o a cuerpo extraño (189) (199).

### **1.9.1.e. SATISFACCIÓN GLOBAL**

La satisfacción global oscila entre el 41% y 93% (190) (200); es altamente variable y depende en gran medida del tipo de injerto empleado. La función eréctil preoperatoria es la única variable capaz de predecir el desarrollo de DE postoperatoria y, en consecuencia, la satisfacción del paciente (107) (201). Algunas investigaciones sugieren que los injertos más grandes se asocian a una mayor pérdida de función eréctil (199).

### **1.10.1 IMPLANTACIÓN DE PRÓTESIS DE PENE**

Las prótesis de pene son el tratamiento de elección en aquellos pacientes que presentan EP y DE asociada, que no responde a tratamiento con IPDE5. Mediante esta técnica es posible conseguir una rigidez o estiramiento de la curvatura y erecciones mecánicas definitivas. De igual manera, aquellos pacientes con curvaturas significativas que requieran una escisión significativa de la placa y la colocación de un injerto, se les debe aconsejar una prótesis de pene.

La elección de la prótesis dependerá de varios factores, fundamentalmente de la edad del paciente, sus características morfométricas, la capacidad para manejar dispositivos más complejos y la preferencia del urólogo. Se han implantado prótesis maleables (202), de dos componentes (203) y de 3 componentes; éstas últimas presentan las mayores tasas de satisfacción (204).

La vía de abordaje más utilizada para implantar la prótesis es la vía penoescrotal, en casi el 70% de los casos, aunque también puede implantarse por vía infrapúbica (205).

Si bien es cierto que la prótesis soluciona el problema de la rigidez y representa un tratamiento óptimo para la DE, ésta no es capaz de corregir la

incurvación por si sola, por lo que son necesarias técnicas complementarias con el fin de lograr el “enderezamiento” del pene.

	NE	GR
La implantación de prótesis de pene, con o sin la realización de procedimientos adicionales (modelaje, plicatura o colocación de injerto), se recomienda en el tratamiento de la EP en pacientes con DE que no responden a farmacoterapia.	2b	B

Traducido de EAU Guidelines of Penile Curvature 2012 (90)

NE: Nivel de evidencia

GR: Grado de recomendación

**Wilson y Delk**, (206) (207), proponen un proceso de modelado, el cual es más factible de realizar con un dispositivo de 3 componentes. La técnica consiste en colocar la prótesis de pene según la técnica habitual. Tras el cierre de las corporotomías, se deben inflar los cilindros, con la finalidad de demostrar la morfología y el grado de la incurvación. Posteriormente, se debe ocluir el tubo de salida del cilindro, para proteger a la bomba de los cambios de presión y posteriormente doblar el pene de manera forzada en dirección contraria a la curvatura y mantenerse en esta posición entre 1-1,5 minutos. A continuación, los cilindros deben llenarse con más solución salina. Este procedimiento debe repetirse hasta que se logre una rigidez adecuada y una incurvación residual menor a 30°. En este momento, se deben vaciar los cilindros, para posteriormente volverlos a llenar al 75% de su capacidad, punto en el que se debe evaluar la rigidez y la incurvación residual (206).

Se han publicado Guías clínicas que establecen las indicaciones de cirugía protésica peneana en pacientes con EP (1) (208). De acuerdo a los algoritmos publicados en estas guías, el modelaje manual de la prótesis debe realizarse si la curvatura residual tras la implantación de la misma supera los 30°. Una vez realizado este procedimiento, si la curvatura residual continua siendo superior a los 30°, se deben realizar incisiones de relajación de la placa. Finalmente, se recomienda la colocación de un injerto en el defecto generado con la finalidad de evitar la herniación de los cilindros de la prótesis o la contractura del pene, si el defecto supera los 2 cm de longitud (209). Los

abordajes transcorpóreos, incluyendo la incisión transcorpórea y el procedimiento de “rayado o arañado” de la placa, también se han descrito como tratamiento complementario al modelaje. El objetivo de estos procedimientos es favorecer la relajación de la cicatriz, de forma mínimamente invasiva, reduciendo la necesidad de realizar procedimientos complementarios más agresivos (210) (211).

#### **1.10.1.a COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS**

Entre las complicaciones más frecuentes de este procedimiento se encuentran la aparición de hematomas postoperatorios, infección (1,1%), acortamiento peneano, disminución de la sensibilidad, dificultades en la activación y desactivación de la prótesis, curvatura peneana persistente, fallo mecánico de alguno de los componentes (7,7%), erosión de algún componente de la prótesis (2,2%) y perforación uretral (209). En otro estudio realizado por **Austoni y cols**, se comunicó una tasa de infección local del 7,5%, parestesia del glande (5%), y edema prepucial que requirió circuncisión en el 10% de los pacientes (212).

#### **1.10.1.b SATISFACCIÓN GLOBAL**

Las tasas de satisfacción oscilan entre el 84 y el 100% (209) (210). Sin embargo, las tasas de satisfacción en la implantación de prótesis de pene en la población general oscila entre el 91 y el 100% (146) (212) (213). La satisfacción de los pacientes generalmente se encuentra en relación con los resultados quirúrgicos (214): el “ocultamiento” de los componentes de la prótesis, el aspecto natural del pene, la facilidad de activación de la prótesis (llenado), y desactivación (vaciado) (209). En un estudio realizado por **Chung y cols** (215), donde se compararon las tasas de satisfacción de 138 pacientes sometidos a implantación de prótesis de pene de 3 componentes: AMS 700 CX™ y Coloplast™ Titan (215), se concluyó que ambos dispositivos confieren rigidez y enderezamiento permanente del pene con altos niveles de satisfacción global. El 88% de los pacientes manifestaron que sus parejas estaban satisfechas con

el resultados de la cirugía; sin embargo 12 parejas refirieron diferencias en la apariencia del pene.

### **1.11.1 INVESTIGACIÓN PRE-CLINICA/ INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y NUEVOS ENFOQUES Y DIANAS TERAPEUTICAS EN EP**

En este apartado se comentarán los avances en el desarrollo de tratamientos para la EP, así como se comentarán las novedades presentadas en los últimos congresos. La premisa básica consiste en tratar de alterar el equilibrio del recambio celular y molecular de la placa de Peyronie , para lograr alguno de estos 3 objetivos:

- El predominio de la degradación de colágeno sobre su síntesis (53).
- El predominio de la apoptosis de los miofibroblastos sobre su replicación (53).
- La inhibición de la producción de miofibroblastos y osteoblastos a partir de células madre en la placa (51).

En este sentido, se han desarrollado varios enfoques terapéuticos:

En primer lugar encontramos la terapia génica. Los inhibidores, anticuerpos o ARNsh (que inhiben la transducción de proteínas específicas), bloquean genes o productos necesarios para que se establezca el proceso fibrótico. Mediante ADN microarrays, estos genes fueron identificados al comparar cultivos celulares de la placa de Peyronie humana, con los de túnica albugínea normal (216).

**Esta firma transcripcional reveló un fenotipo de células de la EP, que es altamente replicativo, profibrótico, proinflamatorio y miogénico (miofibroblastos).** Esto sugiere que las nuevas terapias para la EP, por vía intralesional, deberían basarse en inhibir genes como:

- IGF1, EDNRB, EGR2 (responsables de la proliferación de miofibroblastos).
- MYF5, ACTC1 (generación de miofibroblastos).
- PAI2, PAI10 (fibrosis).
- TNF $\alpha$ , IL11, IL6 (inflamación).

Adicionalmente, aparecen como plausibles y de aplicación más inmediata:

- El bloqueo de la señalización por TGF $\beta$ 1 que ya se demostró efectivo en un modelo de rata con EP (217), mediante un agente que neutraliza el TG $\beta$ 1 como la **decorina**, que ha probado su eficacia en la fibrosis de los cuerpos cavernosos inducida por diabetes (218).
- 
- A través de nuevos medicamentos antiinflamatorios que inhiben al TNF $\alpha$  como el **infliximab** (219).

Otro enfoque para reducir el depósito de colágeno, se basa en extrapolar la EP a los resultados experimentales obtenidos en el tratamiento de la fibrosis de los cuerpos cavernosos y la disfunción venooclusiva, empleando fármacos aplicados en la clínica para el tratamiento de otros trastornos no relacionados con la fibrosis, como por ejemplo:

- **Antioxidantes** que resulten más efectivos que la vitamina E, tales como los **inhibidores de la xanino-oxidasa** y el **alopurinol** (52).
- **Tiazolodenedionas** tales como la **pioglitazona**, que se emplea en el tratamiento de la diabetes tipo II, que aparte de ser efectivos en el tratamiento de la disfunción venooclusiva, tiene efecto antiinflamatorio y antifibrótico sobre el riñón en pacientes con nefropatía diabética (220) (221) (222) (223).
- **Pentoxifilina**: Estudios en modelos animales con EP demostraron que un inhibidor inespecífico de la fosfodiesterasa, que afecta predominantemente a la fosfodiesterasa 4, administrado de forma



continua y prolongada, es efectivo en prevenir el desarrollo de la placa (224). Ello fue confirmado por la inhibición en cultivos celulares de los efectos profibróticos del TGF $\beta$ 1 (103). Los estudios clínicos en EP son, sin embargo, contradictorios y uno de ellos concluyó que la pentoxifilina es moderadamente efectiva en reducir la curvatura del pene y el volumen de la placa en pacientes en etapa inicial de la EP (225), (226), pero en general se basan en un número pequeño de casos no adecuadamente validados.

- **Inhibidores de la PDE5:** Un estudio pionero en ratas (224) fue el primero en concluir que la administración diaria oral a largo plazo de **sildenafil** ejerce efectos aún más pronunciados, al igual que la **L-arginina**, el sustrato de la NOS para producir óxido nítrico. Se postuló que la elevación sostenida de los niveles de óxido nítrico por L-arginina, y el subsiguiente incremento de su agente efector, el GMPc, o la preservación de los niveles de GMPc por **sildenafil**, actuaban como antifibrótico, reduciendo el contenido de colágeno y el número de miofibroblastos. Ello fue confirmado al administrar **vardeafil** oral por largo plazo en el agua de beber, tanto para prevenir como para revertir el desarrollo de la placa, o incluso en forma discontinua por administración retrolingual (108).

En conclusión, los estudios de tratamientos con más inmediato potencial clínico, apuntan a la administración sostenida y a largo plazo de IPDE5, particularmente en la etapa inicial de la EP, pero se requieren ensayos clínicos controlados. Sin embargo, estos agentes “per se” podrían no ser suficientemente efectivos en el hombre.

Por otra parte se están empleando agentes que se han utilizado con resultados prometedores en el tratamiento clínico de la fibrosis renal, hepática y pulmonar, que incluyen agentes inhibidores de la síntesis de colágeno e inhibidores del TGF $\beta$ 1; bien por vía oral e intralesional, en modelos animales con EP, como por ejemplo:

- **Pirfenidona** (227), (228).
- Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y antagonistas del receptor de endotelina, como **bonsentan** (229).

Finalmente, las líneas de investigación pre-clínica para el tratamiento de la EP se centran en la utilización de tejido adiposo derivado de células madre, que parece ser la nueva diana de investigación, y es objeto de trabajo de varias instituciones en la actualidad (Universidad de Sakaya, Turquía; Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milan; University de Leuven, Bélgica, John Hopkins Medical, Baltimore, USA). La hipótesis, es que la inyección de este tejido, es capaz de revertir parcialmente la fibrosis y restaurar la proporción de colágeno III respecto al tipo I a valores normales. Aunque los resultados son alentadores, aún queda un largo camino por delante, para poder trasladar estos resultados a la práctica clínica (230) (231).

De igual manera, continúan los avances en investigación clínica. Destacan en este campo, un estudio acerca de la eficacia de los procedimientos quirúrgicos en pacientes con EP (232). En este trabajo se compara la satisfacción de 94 pacientes tratados quirúrgicamente de EP, divididos en 3 grupos de acuerdo al procedimiento realizado: plicatura (n=41), plicatura e injerto venoso (n=22), y plicatura, injerto venoso e imbricación lateral del cuerpos cavernosos (n=31). Los resultados concluyeron que aquellos pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos combinados presentaron mejores resultados cosméticos y resultaron más satisfechos, en relación con aquellos pacientes sometidos a procedimientos más simples (232).

Otra comunicación presentada por **Gvasalia y cols**, donde comunicó su experiencia de 33 cavernoplastias llevadas a cabo con injerto de mucosa oral, con un seguimiento medio de 42 meses, logrando el enderezamiento completo del pene en el 73% de los pacientes, y una incurvación residual de entre 15 y 20° en el resto de los pacientes. (233).

## **HIPÓTESIS**

---

### 2.1.2 HIPÓTESIS CONCEPTUAL

En la actualidad, muchos laboratorios de investigación básica orientada a la clínica continúan investigando y proponiendo enfoques terapéuticos novedosos, basándose en el concepto desarrollado dentro de esta última década y que postula que en **la EP ocurre un proceso de fibrosis tisular progresiva, de instauración rápida, que afecta fundamentalmente a la túnica albugínea.**

### 2.1.3 HIPÓTESIS OPERATIVA

Es potencialmente factible modificar el equilibrio entre la síntesis y la degradación de las fibras colágenas o de generación y apoptosis de miofibroblastos con intervenciones tanto farmacológicas, como inducidas a través de un fenómeno de mecanotransducción, que de tener éxito, podrían reducir el tamaño y la consistencia de la placa.

## JUSTIFICACIÓN

---

### **3.1.1 JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que han transcurrido más de 250 años de la descripción de la EP, a día de hoy ésta enfermedad carece de un tratamiento médico y quirúrgico eficaz. Este hecho es sorprendente, sobre todo si tomamos en cuenta que se trata de una enfermedad relativamente frecuente que afecta significativamente a la calidad de vida (1). Los agentes terapéuticos empleados en el manejo conservador de la enfermedad tienen una eficacia muy baja o debatible y se restringen a modestos efectos sobre la curvatura del pene y el dolor asociado a la fase inicial de la enfermedad (234). El fracaso en lograr un tratamiento eficaz, probablemente radica en el escaso interés por parte de los organismos gubernamentales y de la industria farmacéutica en financiar la investigación en este tema, debido a que se trata de una patología benigna, que no representa un problema importante de salud pública, en comparación con otras patologías como la patología oncológica y otras enfermedades crónicas más prevalentes (por ejemplo la diabetes DM y el HIV).

## **OBJETIVOS**

---

#### **4.1.1. OBJETIVOS:**

#### **4.1.2 Objetivos principales:**

- Determinar la utilidad del dispositivo extensor de pene (DEP) en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Peyronie en fase aguda
- Evaluar la correlación clínica y ultrasonográfica antes y después del tratamiento mediante DEP.

#### **4.1.3 Objetivos secundarios:**

- Registrar los efectos adversos que se asocian al uso de DEP.
- Cuantificar el grado de satisfacción de los pacientes en tratamiento con DEP.
- Determinar cuáles son los factores predictivos que se asocian al éxito del tratamiento con DEP.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

---

### **5.1.1 MATERIALES Y MÉTODOS**

Para confirmar los resultados preliminares acerca de la utilización del dispositivo extensor de pene en el tratamiento de la enfermedad de Peyronie en fase aguda, se realizó un estudio prospectivo, comparando los datos de los pacientes sometidos a terapia mediante DEP, con pacientes con diagnóstico de EP en fase aguda, en los que no se realizó ningún tipo de intervención/tratamiento durante la fase aguda (NI).

### **5.1.2 PACIENTES**

Durante los meses de Enero de 2009 a Octubre de 2011, todos aquellos pacientes que acudieron a las consultas externas del Servicio de Urología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPHM) Madrid, con criterios diagnósticos de EP en fase aguda, fueron considerados candidatos para terapia con DEP y se les ofreció participar en el estudio.

El estudio se llevó a cabo en el ámbito de la práctica clínica diaria. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HUPHM (Madrid, España). Todos los pacientes fueron convenientemente informados acerca del protocolo del estudio y dieron su consentimiento informado por escrito. De igual manera, los pacientes incluidos en el grupo NI también dieron su consentimiento informado de acuerdo al protocolo, rechazando cualquier tipo de tratamiento durante la fase aguda de la EP

### **5.1.3 SELECCIÓN DE PACIENTES:**

#### **5.1.3.a Criterios de inclusión:**

Pacientes con Enfermedad de Peyronie en fase aguda, definidos por los siguientes criterios:

- Incurvación peniana  $> 15^\circ$

- Dolor durante la erección en los últimos 12 meses.
- Presencia de placa peneana palpable
- Presencia de los signos y síntomas anteriormente descritos inferior a 12 meses de evolución.

#### **5.1.3.b Criterios de exclusión:**

- Incurvación peneana congénita
- Antecedentes de cirugía peneana previa
- Uso de tratamiento oral e intralesional para la el tratamiento de los síntomas de la EP en fase aguda
- Tratamiento previo con dispositivos extensores de pene (DEP).
- EP en fase estable
- Sintomatología compatible con EP de más de 12 meses de duración.

#### **5.1.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO**

Una vez seleccionados, aquellos pacientes que dieron su consentimiento se les indicó utilizar el dispositivo de tracción peneano durante 6 meses, independientemente del grado de curvatura determinada mediante el examen físico (ver más adelante el apartado, esquema de tratamiento DEP).

Aquellos pacientes diagnosticados de EP en FA, que no deseaban tratamiento, conformaron el grupo de NI. Estos pacientes fueron convenientemente informados acerca de los diferentes tratamientos empleados en la fase aguda de la enfermedad disponibles en nuestro centro (inyecciones intralesionales de verapamil, esteroides intralesionales, vitamina E oral, LEOC, verapamil tópico) con sus respectivas tasas de éxito, y decidieron no recibir tratamiento hasta cumplir criterios de fase estable, para someterse a cirugía en caso necesario.

La Figura 7 recoge el protocolo de inclusión de los pacientes en el estudio:

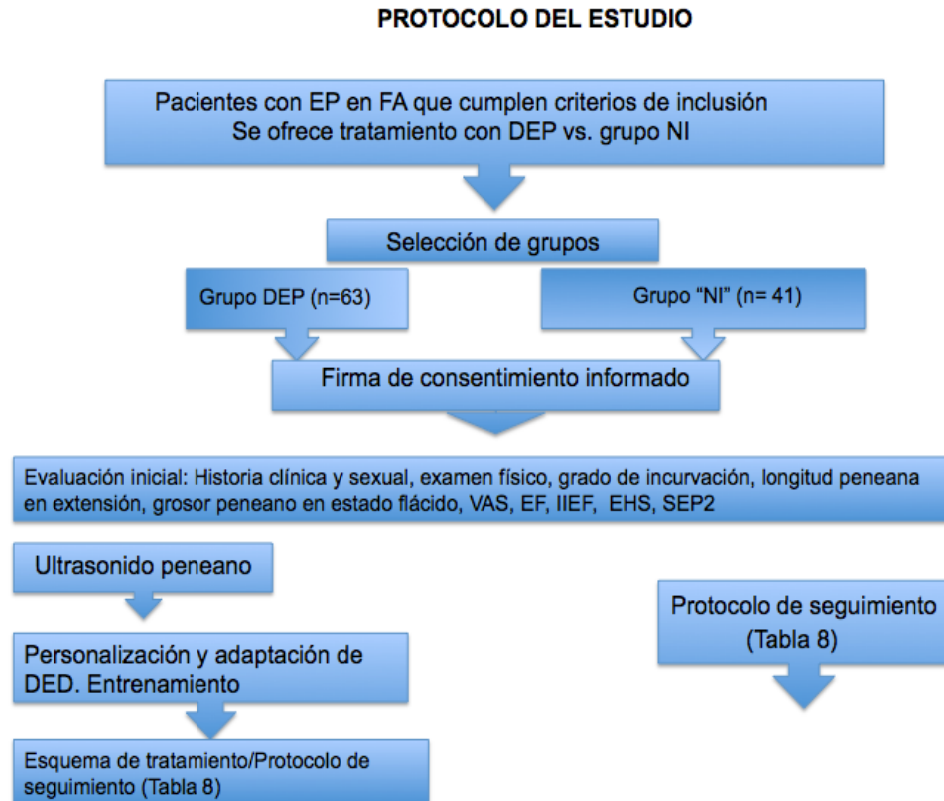


Figura 9. Protocolo de inclusión de pacientes.

### 5.1.5 VARIABLES RECOGIDAS:

Se recogieron las siguientes variables clínicas:

#### - Variables principales:

- Edad en años
- Longitud peneana medida en extensión: la medición del pene debe hacerse estirado y en estado flácido, desde el pubis al meato urinario, comprimiendo la almohadilla de grasa suprapúbica  
Grosor del pene: en estado flácido. con la ayuda de una cinta métrica flexible.
- Grado de incurvación: el ángulo de incurvación debe medirse con la ayuda de un goniómetro, mediante autofotografías del pene en erección

en 3 proyecciones (Test de Kelami). Se puede utilizar estimulación farmacológica con IPDE5 o inyecciones intracavernosas a fin de provocar una erección de buena calidad.

- Tiempo de evolución de la sintomatología: expresado en meses
- Presencia/Ausencia de dolor: Evaluado mediante la escala VAS.
- Capacidad para penetrar: Evaluada mediante la pregunta SEP 2: ¿Es usted capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?: SI/NO
- Potencia sexual (con /sin IPDE5) : Evaluada mediante el Índice internacional de función eréctil (IIEF) y la escala de “dureza” de la erección EHS (Erection hardness score).
- Horas de uso de DEP
- Hallazgos ecografía pre- tratamiento.
- Hallazgos de ecografía post-tratamiento.

**- Variables secundarias:**

- Impresión subjetiva acerca de la mejoría de la incurvación con el uso de DEP (Si/No) (Ver apartado de seguimiento).
- Complicaciones.
- Satisfacción con el tratamiento (0-100%).

### **5.1.6 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

Después de la recogida de los datos, se procedió a la anonimización del registro de la base de datos, para cumplir con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE, núm. 298, de 14 de diciembre de 1999).

### **5.1.7 ACTUALIZACION DE LA BASE DE DATOS**

La actualización del seguimiento de los pacientes seleccionados para este estudio se realizó durante el mes de Diciembre del 2012.

### 5.1.8 DEP. EVALUACIÓN INICIAL

A todos los pacientes se les realizó una historia médica y sexual y un examen físico completo. Se recogieron las siguientes variables de interés: edad al diagnóstico (años), duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas (meses), naturaleza y grado de incurvación (medido mediante goniómetro) evidenciada en autofotografías realizadas en erección plena (Test de Kelami). En aquellos pacientes con disfunción eréctil asociada, las fotografías fueron tomadas tras la inyección de 20 microgramos de alprostadil por vía intracavernosa; longitud del pene en extensión (cm), registrando la media de 3 medidas consecutivas, grosor del pene en estado flácido (cm), a nivel de la zona media del cuerpo del pene, utilizando una media de 3 medidas consecutivas. Dolor en erección y flacidez, de acuerdo a la escala VAS.

Para determinar la presencia de disfunción eréctil asociada utilizamos el índice internacional del función eréctil (IIEF), la calidad de la erección se determinó utilizando el cuestionario Erection Hardness Score (EHS) y la pregunta número 2 de la encuesta Sexual Encounter Profile (SEP2) ¿Es usted capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?

### 5.1.9 DEP. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Los pacientes fueron apropiadamente entrenados e instruidos por la misma persona (MAE), en el uso de una marca común de DEP, el **Andropeyronie®** (Andromedical, S.L., Madrid, España).

El DEP es un dispositivo diseñado para aplicar una fuerza de tracción continua y gradual sobre el pene.



Figura 10. Dispositivo de Extensión peneana Andropeyronie® (Andromedical, S.L., Madrid, España).

En cuanto al funcionamiento básico del dispositivo, este consta de tres componentes fundamentales: 1) **una base**, diseñada para descansar sobre el pubis, 2) unas **barras laterales ajustables mediante ejes** y 3) un **dispositivo de soporte** diseñado para sujetar el glande. La base es un anillo de plástico moldeado, hipoalergénico que se coloca en la base del pene. A ambos lados de la base, se encuentran 2 clavijas, que son el punto del anclaje de las barras laterales ajustables. A su vez, estas barras ajustables presentan una clavija en su extremo terminal. El dispositivo de soporte consiste en un material de plástico hipoalergénico, que presenta unos agujeros laterales. A través de estos agujeros, se insertará una banda de silicona, que quedará situada en la cara dorsal del pene, a manera de anillo, a la altura del surco balano-prepucial. Los agujeros presentan un calibre estrecho lo cual permite que la banda de silicona se ajuste con la suficiente tracción como para mantener la banda en su sitio. Previo a su colocación, la zona de la barra que entra en contacto con el pene se protege mediante un recubrimiento de espuma para evitar el daño de los tejidos.

Para utilizar el dispositivo, en primer lugar se debe determinar la longitud del pene en extensión en estado flácido, midiendo el pene por su cara dorsal desde el pubis hasta la punta del glande. A esta longitud, se le deben restar 4 centímetros, de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Una vez obtenida esta medida, se deben ajustar las barras laterales colocando la cantidad de

ejes correspondientes para alcanzar la longitud predeterminada. Esto es lo que se conoce como longitud inicial del dispositivo.

Una vez calibrado en la longitud inicial, se procede a la colocación de DEP, insertando el pene a través del agujero del anillo de la base y emplazando la base en el pubis. Posteriormente se coloca el grande a través del anillo de silicona y se ajusta con la suficiente presión como para mantener el glande dentro del dispositivo. DEP aplica una fuerza de tracción de entre 600-1500 g (21-53 oz) de peso alrededor del eje del pene.

De acuerdo a las instrucciones del fabricante, los pacientes debían utilizar el dispositivo durante al menos 6 horas diarias y no más de 9 horas al día, evitando su uso durante el sueño. De igual manera, se les instruyó para retirar el dispositivo durante al menos 30 minutos cada 2 horas de tratamiento, con la finalidad de prevenir la isquemia del glande.

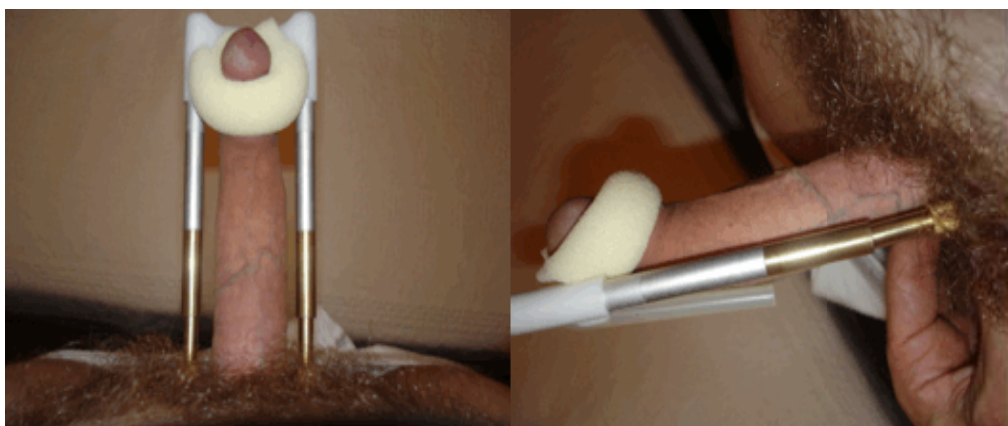


Figura 11. Dispositivo de extensión peneano correctamente colocado

Los sujetos fueron instruidos acerca de la importancia de la paciencia y perseverancia de cumplir con el número mínimo de horas. En todos los pacientes, la duración del tratamiento fue de al menos 6 meses. La longitud del pene no representó una limitación para el tratamiento con DEP, sin embargo el DEP requiere una longitud mínima del pene en extensión (equivalente al pene en erección) de 12 cm. Para pacientes con una longitud en extensión menor de 12 cm, existe una versión de DEP disponible en el mercado.



El tratamiento consta de 2 períodos:

- Un **período de adaptación**, con una duración de 15 días
- Un **período de evolución**, que consta de 3 fases diferentes: fase de evolución inicial ( 1er y 2º mes), fase intermedia (3 er y 4 to mes) y fase de evolución final, que comienza a partir de 5to mes.

El protocolo de tratamiento empleado en nuestro estudio se muestra en la Tabla 7:

DISPOSITIVO EXTENSOR DE PENE. ESQUEMA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PEYRONIE		
	TAMAÑO DEL DISPOSITIVO	DURACIÓN DIARIA
PERIODO DE ADAPTACIÓN		
5 primeros días	Tamaño inicial	3 horas
Días 6-10	+ 1 eje de 0,5 cm	6 horas
Días 11-15	+ 1 eje de 0,5 cm	6 horas
PERIODO DE EVOLUCIÓN		
1º y 2º mes	+1 eje de 0,5 cm cada 7 días	6 horas
3º y 4º mes	+ 1 eje de 0,5 cm cada 10 días	6 horas
FASE DE EVOLUCIÓN FINAL		
A partir del 5º mes	+ 1 eje de 0,5 cm cada 15 días	6 horas

Tabla 7. Esquema de tratamiento con DEP, recomendado en pacientes con diagnóstico de EP.

### 5.2.1 TÉCNICA DE ULTRASONIDO:

El objetivo de la evaluación mediante ultrasonidos fue cuantificar el grado de fibrosis causada por la enfermedad, mediante la determinación de la localización precisa de las placas a lo largo del pene y la determinación del grosor de las mismas. Este último parámetro sólo puede medirse en aquellas

placas que no muestran sombra acústica posterior. Todos los ultrasonidos antes y después del tratamiento con DEP fueron realizados por el mismo radiólogo (JM). La evaluación mediante ultrasonidos sólo se realizó en el grupo de tratamiento (DEP).

Respecto a la técnica, el paciente se colocó en decúbito supino, y se realizó un abordaje dorsal, ventral y lateral del pene en estado flácido.

El cuerpo del pene fue explorado en los 3 planos siempre empezando desde la raíz y siguiendo hasta el glande. El estudio incluyó una evaluación complementaria del plano longitudinal para poder determinar la localización precisa de la lesión (placa) en las 3 dimensiones.

El estudio se llevó a cabo empleando un transductor lineal de alta frecuencia de 7.5 MHz o superior.

Las calcificaciones (placas) se clasificaron de acuerdo al sistema propuesto por **Levine y cols** (91): grado 1 ( $< 0.3$  cm), grado 2 ( $> 0.3$  cm,  $< 1.5$  cm) y grado 3 ( $> 1.5$  cm; ó  $\geq 2$  placas  $> 1.0$  cm).

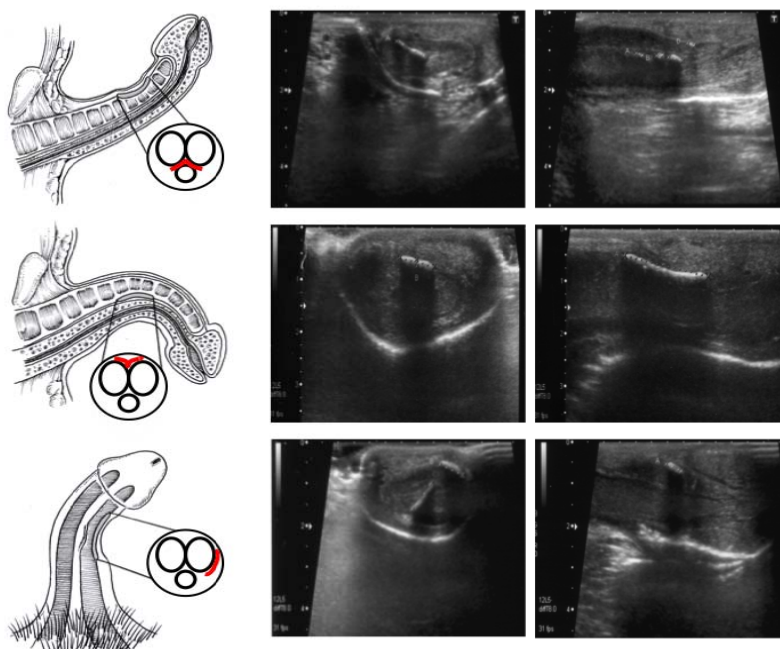


Figura 12. Ultrasonido peneano, técnica empleada.

### **5.2.2 DEP. ESQUEMA DE SEGUIMIENTO**

Se realizaron visitas de seguimiento a los 1,3,6 y 9 meses del inicio del tratamiento. En cada visita se realizó una entrevista personal registrando la adherencia al tratamiento (número de días y número de horas de uso de DEP), impresión subjetiva acerca de la mejoría de la curvatura (categorizado como “sí” y “no”), y la tolerancia y/o complicaciones asociadas al uso de DEP. Al final del tratamiento se registró la satisfacción global con el tratamiento (0-100%).

Aquellos pacientes con fallo terapéutico tras 6 meses de tratamiento con DEP, fueron seguidos hasta que completaron criterios de fase estable, en este momento se les ofreció tratamiento quirúrgico si presentaban criterios.

Los pacientes del grupo NI completaron un esquema de visitas de seguimiento de 6 meses. Durante este período, no se realizó ninguna medida terapéutica (a petición y previa conformidad de los pacientes). Una vez completado el período de seguimiento, se realizaron reevaluaciones periódicas hasta constatar que cumplían criterios de fase estable de la enfermedad. En ese momento, se ofreció tratamiento quirúrgico a aquellos pacientes que cumplieron criterios. El esquema de seguimiento completo tanto para el grupo DEP como para el grupo NI se muestra en la Tabla 8 :

**ESQUEMA DE SEGUIMIENTO DEP/ GRUPO NI**

MES	GRUPO DEP	GRUPO NI
1	Nº días/ horas de uso Evaluación subjetiva de la incurvación Complicaciones/ Intolerancia	Evaluación subjetiva de la incurvación
3	Nº días/horas de uso Evaluación subjetiva de la incurvación Complicaciones/ Intolerancia Evaluación objetiva de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2	Evaluación subjetiva de la incurvación Evaluación objetiva de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2
6	Nº días/ horas de uso Evaluación subjetiva de la incurvación Complicaciones/ Intolerancia Evaluación objetiva de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2	Evaluación subjetiva de la incurvación Evaluación objetiva de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2
9	Evaluación subjetiva de la incurvación Evaluación final de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2 ULTRASONIDO PENEANO Final de tratamiento vs. Cirugía	Evaluación subjetiva de la incurvación Evaluación final de la incurvación (fotos) Longitud peneana en extensión /Grosor peneano VAS, IEFF, EHS, SEP2 Continuar seguimiento hasta la fase estable vs. cirugía vs. no intervención

Tabla 8. Esquema de seguimiento realizado en pacientes pertenecientes al grupo DEP y grupo NI, respectivamente.

### 5.2.3 DEP. DEFINICIÓN DE ÉXITO DE TRATAMIENTO

Definimos éxito terapéutico como reducción de la incurvación en al menos 10 grados, mantenida en las visitas posteriores al final del tratamiento (6 y 9 meses).

### 5.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos la **prueba de los Rangos con signos de Wilcoxon** para comparar los cambios en las medidas en la longitud y el grosor del pene registradas a lo largo del seguimiento respecto a la determinación inicial.

La **Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon** es una prueba no paramétrica que se emplea para comparar la mediana de dos muestras

relacionadas y determinar si existen diferencias entre ellas. Se utiliza como alternativa a la **Prueba t de Student** cuando no se puede suponer la normalidad de dichas muestras (235). Se utiliza cuando la variable subyacente es continua pero no se presupone ningún tipo de distribución particular.

La hipótesis nula postula que las muestras proceden de poblaciones con la misma distribución de probabilidad; la hipótesis alternativa establece que hay diferencias respecto a la tendencia central de las poblaciones y puede ser direccional o no.

De igual manera utilizamos el test de la **T de Student para datos apareados**, en la comparación de variables continuas. Para aplicar este test se requiere que la muestra tenga una distribución normal. El siguiente paso consiste en calcular el correspondiente estadístico de contraste y obtener el grado de significación. La significación estadística se consideró cuando existió una  **$p < 0,05$**  (236).

Para el análisis de las variables no paramétricas utilizamos el **Test de la Chi cuadrado ( $X^2$ )**.

Se realizó un **análisis univariado y multivariado empleando un análisis de regresión de Cox**, incluyendo intervalos de confianza (IC) y Hazard Ratio (HR), **con la finalidad de identificar posibles factores asociados a una mayor tasa de éxito del tratamiento.**

**Este análisis incluyó a las variables principales: edad, tiempo de evolución al diagnóstico, grado de incurvación, dolor peneano (escalas VAS) y hallazgos del ultrasonido peneano.** El resultado de este análisis se discutirá más adelante (6.4.1).

Todos los cálculos se han realizado con el programa estadístico SPSS versión 15.0 en castellano.

### **5.2.5 TAMAÑO MUESTRAL**

Para detectar diferencias estadísticamente significativas con un margen de error del 5 % con un intervalo de confianza de 95%, el tamaño muestral aproximado es de 95 pacientes..



### **6.1.1 RESULTADOS:**

### **6.1.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO:**

Del total de 104 pacientes con EP incluidos en el estudio, 63 pacientes (60,6%) accedieron a utilizar el DEP, mientras que los 41 pacientes restantes (39,4%) formaron el grupo NI. Ocho pacientes (7,8%) incluidos en el grupo DEP, fueron finalmente excluidos del grupo debido a violaciones del protocolo o pérdida de seguimiento.

Los datos de los 55 pacientes pertenecientes al grupo DEP fueron analizados y comparados con los datos de los pacientes pertenecientes al grupo NI.

### **6.1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:**

Las características basales de ambos grupos de pacientes fueron similares. La edad media de los pacientes en el grupo DEP fue de 50,2 años, mientras que en el grupo NI fue de 47,5 años. Ambos grupos de pacientes presentaban EP con criterios de fase aguda, con una mediana de duración de los síntomas de 8,1 meses en el grupo DEP y 7,1 meses en el grupo NI. La mediana del grado de incurvación fue de 33 grados en el grupo DEP y 29° en el grupo NI. El resto de las variables analizadas (incurvación > ó < 45°, dolor medido mediante longitud peneana, escala VAS, función eréctil y capacidad para la penetración). Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 9:



CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS 55 PACIENTES CON EP EN FASE AGUDA TRATADOS CON DEP Y DE 41 PACIENTES PERTENECIENTES AL GRUPO NI		
Variable	Grupo DEP (n = 55)	Grupo NI (n = 41)
Edad, años	50.2 ± 12 (23-75)	47.5 ± 10 (25-61)
Duración de los síntomas, meses	8.1 ± 7.9 (1-12)	7.1 ± 8.9 (2-9)
Grado de incurvación en erección	33 (10-90)	29 (12-85)
Grado de incurvación (%)		
≤ 45°	35 (63.6)	30 (73.1)
> 45°	20 (36.4)	11 (26.9)
Longitud del pene (en extensión), cm	12.4 ± 2.1 (10.9-13.9)	14.5 ± 3.1 (11.9-13.9)
Grosor peneano, cm	9.5 ± 1.2 (8.5-12)	8.5 ± 2.2 (8.0-13)
Dolor, escala VAS	5.5 ± 0.9 (1-6)	6.0 ± 1.2 (2-8)
Dolor penenano (%)		
No dolor	35 (63.6)	29 (70.7)
Algún grado de dolor	20 (36.4)	12 (29.3)
EF-IIIEF	17 ± 2.5 (10-24)	16 ± 3.5 (12-23)
Función eréctil (Escala EHS)	2.5 ± 0.5 (1.5-3.5)	3.5 ± 0.5 (2.5-3.0)
SEP2 <sup>†</sup>		
0: No	34 (61.8)	30 (73.1)
1: Si	21 (38.2)	11 (26.9)

Tabla 9. Características basales de los 55 pacientes con EP en fase aguda tratados con extensor peneano y de 41 pacientes del grupo NI.

<sup>†</sup> “Es usted capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?”  
Los datos expresados ± corresponden a DE (rango).

Todos los pacientes pertenecientes al grupo DEP utilizaron el dispositivo durante al menos 6 meses. La mediana de horas de uso del dispositivo fue de 4,6 horas al día.

Los pacientes del grupo NI completaron un protocolo de seguimiento durante 6 meses.

### 6.1.4 EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA DE TRACCIÓN

### 6.1.5 GRUPO DEP

Tal y como se muestra en la Tabla 10, en el grupo tratado con DEP se evidenció una reducción estadísticamente significativa en la medida de la **incurvación del pene** de 33° al inicio del tratamiento a 15° al sexto mes de tratamiento y de hasta 13° a los 9 meses de tratamiento, lo cual corresponde a una mediana de 20 grados ( $p < 0,05$ ).

CAMBIOS EN LAS VARIABLES DEL ESTUDIO. GRUPO DEP						
	Basal	Tratamiento			Post-tratamiento	P
Variable		1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	
Grado de incurvación (erección)	33	29	22	15	13	<0,05
Longitud peneana en extensión, cm	12,4	12,7	12,9	13,7	13,9	0,03
Grosor peneano, cm	9,5	9,6	9,9	10,3	10,4	0,03
Dolor, Escala VAS, puntos	5,5	4,0	3,5	2,5	2,5	<0,05
Función eréctil- (Escala IIEF), puntos	18	18	20	24	28	<0,05
Función eréctil (Escala EHS), puntos	2,5	3,1	3,5	3,8	3,8	0,2
SEP2*, %						
0: No	62	55	42	35	20	<0,03
1: Si	38	45	58	65	80	<0,03

Tabla 10. Cambios en las variables del estudio desde el inicio hasta los 9 meses en pacientes en tratamiento con DEP.

\* “Es usted capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?”

Al noveno mes de seguimiento 20 de los 55 pacientes (36,4%) mostraron una disminución de la curvatura peneana de más de 10 grados (Figura 11), 30/55 pacientes (54,5%) mostraron una curvatura estable o con

una ligera mejoría inferior a los 10 grados y 5/55 pacientes (10%) mostraron empeoramiento de la incurvación a pesar del uso del DEP. Todos aquellos pacientes con empeoramiento de la curvatura presentaban curvaturas basales al superiores a 45° al diagnóstico.

De igual manera, se evidenció un aumento estadísticamente significativo de la **longitud del pene** medido en extensión y del **grosor del pene** medido en estado flácido ( $p=0,03$ ), siendo la medida basal de 12,4 cm al inicio del estudio y de 13,7 cm a los 6 meses de tratamiento, que se incrementó hasta los 13,9 cm a los 9 meses. Este incremento resultó ser estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ).

Al inicio del tratamiento 20 pacientes (36,4%) presentaban **dolor peneano** bien en flaccidez o en erección. La escala analógica visual (VAS) mostró una disminución estadísticamente significativa de 5,5 a 2,5 puntos a los 6 meses del tratamiento ( $p<0,05$ ).

Treinta y cuatro pacientes (61,8%) reportaron **incapacidad para penetrar (medida mediante SEP2)**, en gran medida secundaria al grado de incurvación del pene al inicio del tratamiento. Al final del tratamiento con DEP, la incapacidad para penetrar sólo se registró en el 20% de los pacientes ( $p<0,03$ ).

Así mismo, se evidenció una mejoría de la **función eréctil**, con un incremento del IIEF de 18 puntos al inicio del estudio, a 28 puntos a los 9 meses de seguimiento ( $p<0,05$ ).

En análisis de los datos demuestra que **el tratamiento quirúrgico se evitó en el 42% de los pacientes (23/55)**. Después de 6 meses de tratamiento, el **20% de los pacientes (11/55)** (8 con incurvación  $<45^\circ$  y 3  $>45^\circ$ ), **cumplieron criterios de tratamiento quirúrgico** (incapacidad para penetrar) y expresaron su deseo de ser intervenidos quirúrgicamente.



Figura 13. Cambios observados al inicio y a los 6 meses de tratamiento con DEP evidenciando disminución de la curvatura (Casos 9 y 10).

En líneas generales, la mayoría de los pacientes fue capaz de ceñirse al esquema de tratamiento propuesto (Tabla 7). Sin embargo, algunos pacientes, al alcanzar el período de evolución, sobre todo durante el primer y segundo mes, donde se exigía aumentar un eje de 0,5 cm cada 7 días, se quejaban de notar una presión “excesiva” sobre el pene. A estos pacientes se les recomendó, mantener el mismo eje de tracción durante 3-4 días más antes pasar al siguiente eje, insistiendo en que es más importante es cumplir la el número de horas diarias aunque sea con menos tensión, en vez de ser capaces de soportar más tensión durante un período menor de tiempo. Estas recomendaciones se hicieron en base a las recomendaciones publicadas en estudios previos (146) (147) (141).

Tras finalizar el tratamiento con DEP, se realizó plicatura de cuerpos cavernosos en 8 pacientes, 2 pacientes fueron sometidos a cavernoplastia con injerto de pericardio bovino y un paciente fue tratado mediante colocación de prótesis de pene con modelaje.

#### 6.1.6 GRUPO NI

En el grupo que no NI, se evidenció un incremento estadísticamente significativo de la **curvatura** desde 29° (valor basal) hasta 59° a los 9 meses ( $p<0,05$ ). La **longitud peneana** disminuyó significativamente desde 14,4 cm hasta 11,9 cm ( $p<0,03$ ). El **dolor**, medido mediante escala VAS experimentó un aumento de 6 a 8,4 puntos durante los primeros 6 meses y posteriormente volvió a disminuir, ubicándose en una media de 6,5 puntos a los 9 meses.

A lo largo del período de seguimiento, se evidenció un empeoramiento significativo de la **función eréctil** y de la **rigidez de la erección** (EHS) ( $p<0,05$ ), con incremento de porcentaje de pacientes capaces de lograr penetración a lo largo del estudio. Los cambios en las variables estudiadas a lo largo del estudio, se ilustran en la Tabla 11.

CAMBIOS EN LAS VARIABLES DEL ESTUDIO. GRUPO NI						
Variable	Basal	Tratamiento			Post-tratamiento	P
		1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	
Grado de incurvación (erección)	29	35	42	51	52	<0.05
Longitud peneana en extensión, cm	14.5	13.7	12.9	12.1	11.9	0.03
Grosor peneano, cm	8.5	8.4	8.3	8.4	8.4	NS
Dolor, Escala VAS, puntos	6.0	6.5	7.5	8.4	6.5	0.02
Función eréctil- (Escala IIEF), puntos	16	15	13	10	10	<0.05
Función eréctil (Escala EHS), puntos	3.5	3.1	2.9	2.5	2.0	<0.05
SEP2*, %						
0: No	73	75	77	82	85	0.03
1: Si	27	25	23	18	15	0.02

Tabla 11. Cambios en las variables del estudio desde el inicio hasta los 9 meses en pacientes del grupo NI.

\* “Es usted capaz de introducir el pene en la vagina de su pareja?”

De éste grupo de pacientes, once (11) pacientes fueron candidatos a cirugía, realizándose una plicatura en 7/11 pacientes y cavernoplastia con parche en 4 pacientes.

### 6.2.1 SATISFACCIÓN GLOBAL DEL TRATAMIENTO CON DEP

La satisfacción global de los pacientes con el tratamiento es del 85% (60-90%) a las 9 meses.

### 6.2.2 TIEMPO DE SEGUIMIENTO DE LA SERIE

La media de seguimiento de la serie fue de  $8,5 \pm 1,96$  meses con una mediana de 8,4 meses.

### 6.2.3 EFECTOS ADVERSOS

Respecto a los efectos adversos reportados con el uso del DEP se diagnosticaron dos casos de eritema del surco balanoprepucial, que se solucionaron de forma conservadora con medidas locales (administración de pomadas) e interrupción del tratamiento durante 24-48 horas. Del total de los 51 pacientes, catorce (25,4%), experimentó algún tipo de molestia. No se evidenció empeoramiento en la función eréctil a lo largo del tratamiento.

### 6.3.1 HALLAZGOS ECOGRÁFICOS:

Del total de 55 pacientes pertenecientes al grupo DEP, 51 de ellos fueron evaluados mediante ecografía penéana. Cuatro pacientes no completaron el protocolo de evaluación con ultrasonido al principio y/o al final del estudio y fueron excluidos del análisis.

En el estudio ecográfico llevado a cabo al momento de la inclusión en el estudio, se identificaron placas en 41/51 pacientes (80,3%). Estas placas fueron de localización dorsal en 30 casos, lateral en 5 casos y ventral en 6 casos. El estudio ecográfico se repitió al final del tratamiento con DEP (a los 6 meses), evidenciando una disminución en el porcentaje de pacientes con placas localizadas mediante ultrasonido de 80 a 41,2%. A pesar de que el número de placas calcificadas no experimentó variación, el porcentaje de pacientes con placas de grado I aumentó de 55,6% previo al tratamiento a 77,7% a los 6 meses de tratamiento, a la vez que disminuyó el porcentaje de pacientes con placas grado 2 y grado 3 de 22,2% al inicio del tratamiento, hasta 16,6% y 5,7% respectivamente a los 6 meses de tratamiento. Estos datos se ilustran de forma detallada en la Tabla 12.

HALLAZGOS DEL ULTRASONIDO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DEP		
	Basal	6 meses de tratamiento
Número de pacientes	55	55
Ausencia de placas	10 (19.6)	30 (58.8)
Presencia de placas	41 (80.4)	21 (41.2)
Placas calcificadas	18 (43.9)	18 (43.9)
Grado 1 (< 0.3 cm)	10 (55.6)	14 (77.7)
Grado 2 (> 0.3 y < 1.5 cm)	4 (22.2)	3 (16.6)
Grado 3 (< 1.5 cm o ≥ 2 placas > 1 cm)	4 (22.2)	1 (5.7)

Tabla 12. Hallazgos de las exploraciones ecográficas realizadas a los pacientes del grupo DEP al inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento.

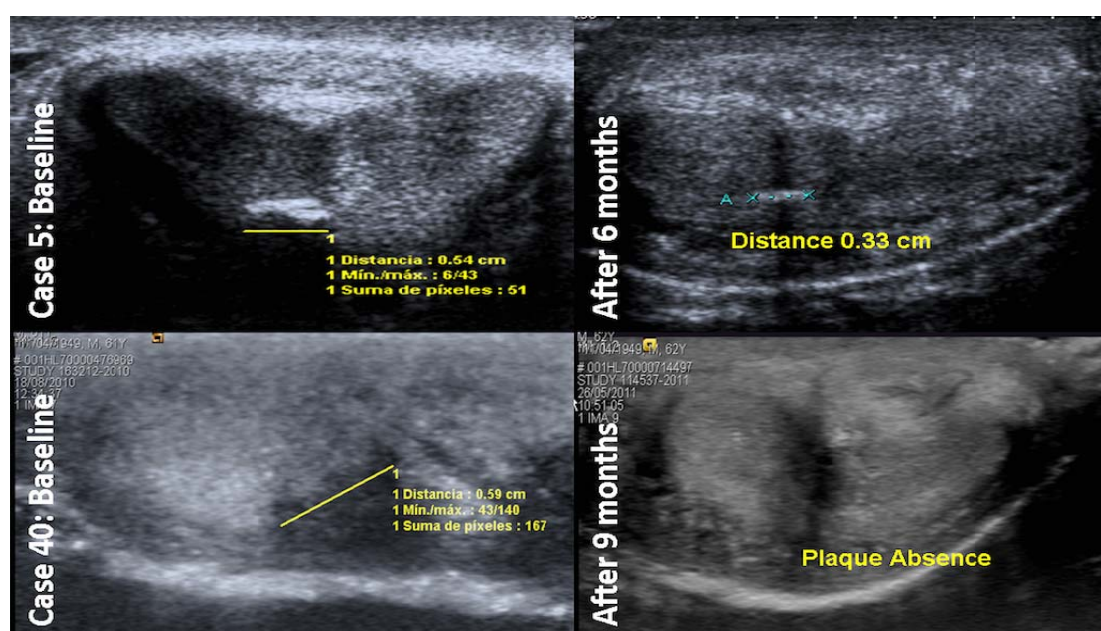


Figura 14. Disminución en la longitud de las placas calcificadas (Caso nº5) y desaparición de una placa (Caso nº40) después de 6 y 9 meses de tratamiento con DEP, respectivamente.



#### 6.4.1 RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS Y EL ÉXITO EN LA TERAPIA CON DEP. VARIABLES PREDICTORAS DE ÉXITO TERAPEÚTICO.

Se realizó un análisis univariado y multivariado, así como un análisis de regresión de Cox con la finalidad de determinar si alguna de las variables estudiadas podría comportarse como un factor predictor de éxito del tratamiento con DEP, cuantificado en términos de reducción de la incurvación.

Para ello, los pacientes fueron clasificados en función de la **edad** en <45 años y >45 años, **tiempo de evolución de la enfermedad** <3 meses y entre 3 y 12 meses, **grado de incurvación** <45° y > 45°, el **dolor peneano** (escala VAS < 5 puntos y > 5 puntos), y los **hallazgos del ultrasonido al inicio del tratamiento**: ausencia de placas, presencia de placas y presencia de calcificaciones.

Tal y como se muestra en la Tabla 13, en el análisis multivariado, la **incurvación peneana** <45° al diagnóstico ( $p=0,00$ ) , el **dolor peneano** (escala VAS >5 puntos) ( $p=0.00$ ), el **tiempo al diagnóstico** inferior a 3 meses ( $p<0,001$ ), la **ausencia de placas en el estudio ecográfico del pene** ( $p<0,001$ ) y la **edad** <45 años al diagnóstico ( $p=0,023$ ) se consideran factores predictores de éxito para la terapia con DEP.

VARIABLES PREDICTIVAS DE ÉXITO DEL TRATAMIENTO CON DEP. ANÁLISIS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO. ANÁLISIS DE REGRESIÓN DE COX				
Covariables	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	Hazard ratio (IC 95%)	Valor P	Hazard ratio (IC 95%)	Valor P
Edad, años				
< 45	1.15 (1.01-1.22)	0.35	1.19 (0.95-1.23)	0.023
> 45	1.09 (0.99-1.23)	0.40	1.02 (1.0-1.34)	0.34
Tiempo al diagnóstico, meses				
< 3	2.20 (2.01-2.35)	0.003	2.26 (2.12-2.30)	<0.001
> 3	1.01 (0.97-1.21)	0.34	1.01 (0.98-1.23)	0.15
Grado de incurvación				
< 45°	2.62 (2.0-3.43)	< 0.001	2.26 (1.11-2.66)	0.000
> 45°	1.24 (0.86-1.78)	0.24	1.08 (0.89-1.31)	0.42
Dolor peneano, Escala VAS				
< 5	1.19 (1.01-1.41)	0.39	1.01 (0.86-1.23)	0.89
> 5	2.35 (1.99-2.76)	< 0.01	1.69 (1.27-2.24)	0.000
Hallazgos del ultrasonido				
Ausencia de placas	2.45 (2.23-2.76)	0.001	2.45 (2.21-2.39)	<0.001
Presencia de placas	1.13 (1.09-1.23)	0.36	1.23 (1.12-1.45)	0.16
Calcificaciones	1.08 (0.89-1.31)	0.27	1.02 (0.99-1.31)	0.31

Tabla 13. Variables basales asociadas al éxito del tratamiento. Análisis Univariado y Multivariado. Análisis de regresión logística de Cox

## **DISCUSIÓN**

---

### 7.1.1 DISCUSION

Mientras que la fisiopatología exacta de la EP sigue siendo controvertida, en general se cree que el proceso de remodelación de la cicatrización de los tejidos se suprime y la proliferación de miofibroblastos continua en condiciones patológicas, lo que resulta en una acumulación de matriz extracelular y la formación de la placa de Peyronie (49) (237).

El efecto de la tracción mecánica y la terapia de expansión de los tejidos está bien documentada, y su traducción fisiopatológica incluye la alteración del tejido conectivo debido a la proliferación celular y expansión de la matriz extracelular (142). Estudios *in vivo* e *in vitro* muestran que los estímulos biomecánicos son importantes para el crecimiento y adaptación celular. La alteración del entorno puede influenciar la progresión de la enfermedad, la cicatrización y remodelación tisular (144) (238) (239). Los trabajos que estudian el efecto de la mecanotransducción sobre el proceso de remodelamiento óseo confirman que la carga mecánica estimula la formación ósea actuando de forma aislada o en combinación con citocinas y hormonas de crecimiento presentes en las células óseas, lo que resulta en una alteración genética e incremento en la producción de osteoblastos y síntesis de matriz extracelular (240).

Los mecanorreceptores como las integrinas, cadherinas y los canales activados por calcio, así como las diferentes vías, parecen estar implicadas en la transducción de las señales y en la transcripción genética (238).

Recientemente **Chung y cols**, (241) publicaron los resultados de una investigación *in vitro*, llevada a cabo con el fin de analizar los cambios que se producen en la túnica albugínea de pacientes con EP tras la administración de fuerzas de tracción equibiaxiales, con la finalidad de estudiar específicamente el efecto de la mecanotransducción sobre este tejido. Para ello, se obtuvieron muestras de túnica albugínea de pacientes sometidos a cirugía por EP (11 casos) y se compararon con muestras de tunica albugínea normal, extraídas durante la intervención de colocación de prótesis de pene, por disfunción eréctil

sin relación con EP (11 casos). Estas muestras, fueron finamente procesadas y colocadas en discos de cultivo celular. Una vez preparadas la muestras, fueron incubadas con suero bovino fetal y antibióticos. Posteriormente fueron centrifugadas, tratadas mediante solución buffer e introducidas en una cámara presurizada que permitía la administración sostenida y dinámica de presión hidrostática, controlada a través de un ordenador. Finalmente, los cultivos fueron evaluados mediante inmunohistoquímica y análisis Western blot antes y después de la aplicación de fuerzas de tracción.

Los resultados revelaron que la inmunohistoquímica de los cultivos celulares de túnica albugínea de pacientes con EP presentaron un aumento de cambios proliferativos, asociados a la inflamación, comparados con las células de la túnica albugínea sana. Estos cambios inmunohistoquímicos son consistentes con lo publicado previamente en la literatura (242) (243).

El incremento en la tinción de Hsp-47 y el receptor del TGF $\beta$ -1, así como la regulación positiva de los niveles de fibronectina y ASMA ( $\alpha$ -CML actina), fueron evidentes en los cultivos celulares con EP respecto a los controles. El análisis de Western blot y el análisis densitométrico también revelaron un incremento de las proteínas ASMA,  $\beta$ -catenina y Hsp47 en los pacientes con EP, respecto a los controles (241).

Posteriormente, tras la administración de fuerzas de tracción equibiaxiales, la tinción inmunohistoquímica confirmó una disminución significativa en la tinción de ASMA (al menos 10 veces menor), de la túnica albugínea de pacientes con EP sometidos a tracción, respecto a los valores previos (sin tracción). De igual manera, el análisis Western blot mostró una disminución estadísticamente significativa de la concentración de ASMA de las células sometidas a tracción ( $p < 0,05$ ), comparada con el cultivo de células con EP no sometidas a tracción.

En conclusión, éste artículo demuestra que **los cambios evidenciados mediante la terapia de tracción aplicada en otros tejidos de la economía, son igualmente válidos y extrapolables al tratamiento de la EP**, y sienta las

bases para ampliar la investigación y desarrollo de este tratamiento. Las futuras líneas de investigación básica (preclínica) en este campo, probablemente vayan encaminadas al desarrollo de nuevos ensayos *in vitro* para determinar la magnitud y duración óptimas del tratamiento y el efecto sinérgico de este tratamiento junto con agentes antifibróticos (IPDE5, colagenasa).

Estos hallazgos son consistentes con los datos de estudios clínicos realizados en pequeñas series de pacientes. El primer estudio piloto fue publicado por **Levine y cols** en 2008 (146). El estudio se llevó a cabo en 10 pacientes con EP en los que había fallado el tratamiento médico (9/10), que recibieron tratamiento con DEP (FastSize LLC, Aliso Viejo, CA, USA) entre 2-8 horas diarias durante 6 meses (146), y con un período de seguimiento de 6 meses una vez completado el protocolo de tratamiento. La edad media de los pacientes fue de 56,4 años (49-64) y la duración media de la enfermedad fue de 29 meses (8-72 meses). El grado de incurvación medio medido en erección fue de 51 grados (30-85°), siete pacientes refirieron “indentaciones” a nivel del pene y 4 de ellos presentaban “efecto bisagra”. Todos los pacientes presentaron incapacidad para la penetración debido a la incurvación y a la disminución de la rigidez. Seis pacientes refirieron acortamiento del pene debido a la EP, que estimaron entre 1,5 y 5 cm. Se excluyeron aquellos pacientes no respondedores a IPDE5 y pacientes con calcificaciones. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y una exploración física detallada que incluyó la medición de la longitud del pene en extensión, grosor peneano, biotensiometría y ultrasonido duplex a color tras la inyección de papaverina intracavernosa (30-90 mg). La curvatura peneana se midió en máxima erección. La función eréctil se valoró mediante el IIEF y el QOL-MED. En cuanto a los resultados, la media de uso de DEP en esta serie se situó en 4,5 horas/día. Debido al pequeño número de pacientes de la serie, es difícil extraer conclusiones acerca de la efectividad de DEP, aunque los autores señalan que se observó una mejor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que utilizaron el dispositivo más de 4 horas diarias. También señalan que el 100% de los pacientes presentó un incremento en la longitud del pene en erección que oscilaba entre los 0,5 y los 2,5 cm, así como disminución de la

incurvación entre 10 y 40° (media 22°) y disminución o resolución de aquellos pacientes que presentaban efecto bisagra (146).

En cuanto a los efectos adversos, ningún paciente refirió cambios en la sensibilidad peneana, disfunción eréctil de novo o lesiones cutáneas asociadas al uso prolongado de DEP.

El IIEF-EF mostró un incremento de 18,3 a 23,6 puntos respecto al inicio del estudio. El análisis del QOL- MED evidenció una mejoría de la función sexual, aunque debido al pequeño número de pacientes del estudio, este resultado no fue estadísticamente significativo. La satisfacción global con el tratamiento, de acuerdo a la escala de Likert obtuvo una media de 4,5/5 puntos. Durante el seguimiento no se comunicaron casos de recurrencia de la curvatura, disminución de la función sexual o pérdida de longitud del pene (146).

En este estudio piloto, el tratamiento con DEP demostró una mejoría tanto subjetiva como objetiva de la incurvación, la longitud, el grosor del pene y la función sexual, que permanecieron estables a los 6 meses tras haber culminado el protocolo de tratamiento, con una tolerancia adecuada y ausencia de efectos adversos. Sin embargo, debido al escaso número de pacientes de la muestra, se requieren más estudios con mayor número de pacientes y períodos de seguimiento más prolongados para corroborar estos resultados.

En 2009 **Gontero y cols**, publicaron los resultados de un estudio fase II que incluyó 19 pacientes, con EP de más de 12 meses de evolución y con una incurvación peneana menor de 50° al inicio del tratamiento. Los pacientes recibieron tratamiento mediante DEP durante al menos 5 horas diarias, hasta un máximo de 9 horas, durante 6 meses (140). El seguimiento se llevó a cabo a los 1,3 y 6 meses y posteriormente se realizó una visita a los 6 meses después de haber finalizado el tratamiento. De los 19 pacientes que iniciaron el estudio, cuatro de ellos fueron excluidos por violación del protocolo o pérdida de seguimiento. De los 15 pacientes que completaron el estudio, la media de uso diario del DEP fue de 5,5 horas. La incurvación peneana media disminuyó de

31° a 27°; aunque este resultado no fue estadísticamente significativo. Se evidenció un aumento estadísticamente significativo de la longitud del pene en estado flácido de 1,3 cm, y del pene flácido medido en extensión de 0,83 cm. No se evidenciaron cambios en la incurvación ni en la longitud del pene en el control realizado a los 6 meses de haber finalizado el tratamiento. Adicionalmente, se evidenció un incremento no significativo de la función sexual, medido mediante el IIEF (140).

De los estudios anteriores podemos concluir que se trata de dos estudios no controlados, con escaso número de pacientes y con importantes diferencias en sus resultados. Las potenciales diferencias de estos hallazgos pueden explicarse debido a diferencias sustanciales en los criterios de selección de pacientes; por ejemplo, en el estudio de **Gontero y cols**, se incluyeron pacientes con EP en fase estable, lo que probablemente implique una menor susceptibilidad al efecto del tratamiento. Asimismo, se incluyeron pacientes con una incurvación inferior a 50°, con lo cual se podría estar reduciendo el impacto potencial de la terapia de tracción. Por otra parte, los cambios en la función sexual no son comparables, debido a que la función sexual basal de los pacientes de ambos estudios, difiere de forma significativa (244). En cualquier caso, estos estudios no logran demostrar la efectividad de la terapia de tracción, aunque permiten inferir ciertas consideraciones a tener en cuenta en el desarrollo de futuros estudios: la primera de ellas se refiere al momento óptimo de la EP en el que es recomendable aplicar la terapia de tracción:

- 1) El tratamiento en estadios tempranos (inflamatorios) de la enfermedad teóricamente es capaz de romper el proceso de cicatrización anómalo y lograr mejores resultados que el mismo tratamiento empleado en la fase estable de la enfermedad.

- 2) El tiempo razonable de tratamiento con DEP se sitúa en torno a los 6 meses.

- 3) Tras 6 meses de tratamiento, los cambios obtenidos tanto en la mejoría de la incurvación como en la de otros parámetros (como por ejemplo, la longitud del pene), parecen mantenerse sin variaciones.
- 4) El uso de DEP, definitivamente se asocia a un aumento estadísticamente significativo en la



longitud del pene. 5) Parece existir una relación directamente proporcional entre las horas de uso de DEP y la disminución de la incurvación 6) El tratamiento con DEP no ha demostrado mejorar la función sexual 7) Para una evaluación óptima de los resultados, es necesario introducir un grupo control.

Posteriormente en 2012 **Abern y cols** (141), presentan un nuevo concepto, realizando un estudio con tratamiento combinado incluyendo DEP, verapamilo intralesional y tratamiento oral con L-arginina y pentoxifilina oral. Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado, que incluyó 74 pacientes con EP en fase estable, con una duración de la enfermedad superior a 12 meses. Se excluyeron aquellos pacientes sometidos a tratamiento intralesional previo. Todos los pacientes recibieron terapia intralesional con 10 mg de verapamilo cada 2 semanas, hasta completar 12 inyecciones (24 semanas). De forma concomitante, los pacientes recibieron tratamiento oral con L-arginina (1gr cada 12 horas) y pentoxifilina (400 mg cada 8 horas). Adicionalmente, a todos los pacientes se les ofertó tratamiento con DEP. Aquellos pacientes que accedieron a utilizar el dispositivo, se les indicó utilizarlo entre 2 y 8 horas diarias durante 6 meses. La respuesta subjetiva al tratamiento fue medida empleando un cuestionario no validado, que debían rellenar los pacientes en cada visita. También se determinaron la longitud peneana en extensión y el grado de incurvación peneano en erección. La respuesta al tratamiento se definió como una disminución de la curvatura de al menos 10°.

En cuanto a los resultados, 35 pacientes no recibieron tratamiento con DEP (grupo I) y 39 pacientes completaron el protocolo con DEP (grupo II), evidenciándose un 54% de respuestas en los pacientes pertenecientes al grupo II versus 46% en el grupo I, con una mejoría de la incurvación del 26,9% en el grupo II, respecto a 20,9% en el grupo I ( $p=0,22$ ). Se registró una media de uso del DEP de 3,3 horas, y el análisis multivariado determinó que la utilización del DEP por más de 3 horas diarias, se correlacionaba positivamente con el incremento de la longitud del pene ( $p=0,09$ ). En los pacientes del grupo I, se evidenció una pérdida media de longitud del pene de 0,74 cm. Este estudio concluyó que el tratamiento con DEP se perfila como una “adición” razonable al tratamiento conservador de la EP, y que aquellos pacientes que

utilizaron en DEP, experimentaron un aumento de la longitud del pene, en comparación con aquellos pacientes que no lo utilizaron (141). Con respecto a las limitaciones de estudio, podemos decir que se trata de pacientes en fase estable de la enfermedad, y que fueron sometidos tanto a tratamiento intralesional como a tratamiento oral, con lo cual se dificulta valorar el efecto del tratamiento con DEP de forma aislada. Sin embargo, **Abern y cols** introducen un concepto interesante al plantear que el tratamiento con DEP, puede emplearse como un tratamiento complementario a otras estrategias de tratamiento conservador.

En los últimos años, se ha evidenciado un incremento de artículos publicados y de foros científicos tanto a nivel nacional como internacional, donde se discute el papel de DEP en el tratamiento de diversas deformidades del pene, con la finalidad de dar respuesta a una serie de cuestiones que se plantean al indicar tratamiento con DEP, como por ejemplo: la eficacia de DEP en los distintos grupos de pacientes con EP (fase aguda vs. fase estable), impacto del tratamiento sobre la función eréctil, seguridad y tolerabilidad del tratamiento y adherencia al tratamiento, entre otras.

A pesar de todas las limitaciones de estos estudios, todos parecen coincidir en que existen una serie de características que los pacientes deben poseer para ser considerados candidatos idóneos a tratamiento con DEP. Entre ellas se encuentran:

- 1) EP en fase aguda
- 2) Incurvación peneana importante
- 3) Ausencia de calcificaciones
- 4) Grosor peneano aceptable
- 5) Ausencia de deformidad en reloj de arena
- 6) Función eréctil normal
- 7) Pacientes altamente motivados a cumplir con el tratamiento (uso de DEP entre 4 y 6 horas diarias durante un período que oscila entre 3 y 6 meses)

8) Posibilidad de combinar con otros tratamientos, como parte de una estrategia multimodal.

La mayoría de los trabajos publicados hasta ahora presentan serias deficiencias, que principalmente radican en la confección de estudios no aleatorizados, que pueden dar origen a sesgos en la selección de los pacientes. Por otra parte, muchos de estos estudios concluyen que la motivación y la adherencia del paciente al tratamiento, pueden afectar los resultados del mismo. En la mayoría de los estudios anteriormente comentados, la asignación de los pacientes al grupo “tratamiento”, se basa predominantemente en la preferencia y en la voluntad del paciente de seguir tratamiento con DEP.

Otras deficiencias encontradas en estos estudios son, la dificultad para calcular la cantidad exacta de tracción ejercida sobre el pene, con la posibilidad que muchos pacientes infrautilicen el DEP, comprometiendo así los resultados.

Adicionalmente, los investigadores conocen a que grupo pertenece cada paciente, debido a que técnicamente no es posible realizar un protocolo de estudio “ciego”.

Por último, aunque no menos importante, el uso de DEP en diferentes estadios de la EP, las diferencias menores entre los diferentes tipos de DEP y diversos esquemas de tratamiento, se consideran en líneas generales limitaciones a la hora de generalizar los beneficios del tratamiento con DEP

Los resultados de nuestro estudio prospectivo llevado a cabo con 55 pacientes con diagnóstico de EP en fase aguda tratados con DEP y comparados con 41 pacientes del grupo NI, demuestran que la terapia con extensor peneano se perfila como un tratamiento seguro y efectivo durante la fase aguda de la enfermedad.

Se objetivó de forma estadísticamente significativa una disminución de la curvatura peneana en una media de 20° desde el inicio hasta el final del

tratamiento con DEP, que no experimentó variaciones en la visita control a los 9 meses ( $p<0,05$ ). Adicionalmente, se detectaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la longitud peneana en extensión ( $p=0,03$ ), el grosor peneano ( $p=0,03$ ) y la función eréctil, medida mediante IIEF, con un incremento medio de 10 puntos sobre el valor inicial ( $p<0,05$ ); probablemente en relación con la disminución del dolor durante la erección y la corrección de la incurvación. Además los pacientes refirieron una mejoría significativa en la capacidad para penetrar, comparado con el 40% de los pacientes que era incapaz de penetrar al inicio del estudio ( $p<0,03$ ). Así mismo, se objetivó que el uso de DEP mejora la rigidez de la erección, medida mediante el EHS score, sin embargo, para ésta variable, la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,2$ ).

Cabe destacar que la mejoría del dolor se experimenta de forma rápida, entre el primer y tercer mes de comenzar a utilizar el DEP, independientemente del grado de incurvación al diagnóstico.

El tratamiento con DEP, fue bien tolerado, registrándose pocos efectos adversos (EAs). Sólo el 3,6% refirió efectos adversos menores en relación con el tratamiento. No se registraron casos de abandono del tratamiento en relación con EAs.

De acuerdo a nuestra experiencia, y a lo publicado anteriormente en la literatura, la duración del tratamiento con DEP no debería ser inferior a 6 meses, con una media de 6 horas de uso del dispositivo para poder obtener resultados óptimos. Nosotros recomendamos a nuestros pacientes utilizar el DEP durante al menos 6 horas diarias y con este esquema obtuvimos una adherencia media al tratamiento de 4,6 horas diarias. En nuestra experiencia, no recomendamos aconsejar el uso del dispositivo durante solo 3 horas diarias, porque sospechamos que la tasa de adherencia al tratamiento podría disminuir significativamente, obteniendo peores resultados.

Los datos del grupo NI ilustran la historia natural de la EP, con un aumento de la deformidad (incurvación), disminución de la longitud peneana y

empeoramiento de la disfunción sexual. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios acerca de la historia natural de la enfermedad (24) (85), donde el 12-13% de los pacientes experimentaron una resolución gradual de la enfermedad, 40-45% asegura que no ha experimentado cambios o los cambios han sido “mínimo” y el 42-48% cree que el patrón de la enfermedad es de progresión gradual (24) (85). Respecto al dolor, el valor medio de la escala VAS muestra un claro incremento desde el inicio del estudio respecto a los 6 meses, para posteriormente disminuir entre los 6 y 9 meses, en probable relación con el cese de la actividad inflamatoria. En contraste, DEP demostró ser un método efectivo para disminuir el dolor durante los 6 meses de tratamiento.

En la evaluación clínica inicial, se evidenciaron placas en el 80% de los pacientes y placas calcificadas en el 43%. Tras el tratamiento con DEP, se evidenció la desaparición de las placas en el 48% de los pacientes, aunque las placas calcificadas permanecieron estables. En el análisis multivariado, la presencia de placas y calcificación se asoció de forma inversa con el éxito del tratamiento. Aunque el porcentaje de pacientes con placas calcificadas no varió a lo largo del estudio, del 55% de los pacientes con calcificaciones grado 1 al inicio del estudio se incrementó al 78% a los 6 meses de tratamiento (ya que algunos pacientes con calcificaciones grado 2 y 3 fueron reclasificadas a grado 1), lo cual indica que el grado global de calcificación descendió tras el tratamiento con DEP.

La presencia de calcificaciones no es el único factor asociado a un peor pronóstico de la enfermedad, también el patrón ecográfico de la lesión puede jugar un papel importante en este aspecto. En una cohorte de 528 pacientes con EP a los que se les realizó ultrasonido peniano, el adelgazamiento de la túnica se observó en el 50% de los casos, calcificaciones en el 31%, fibrosis septal en el 20% y fibrosis intracavernosa en el 15%. Aquellos pacientes con adelgazamiento de la túnica y fibrosis intracavernosa fueron más propensos a tener dificultad para la penetración y dificultades durante las relaciones sexuales (85).

La evaluación inicial de los pacientes y la información detallada acerca de las características del tratamiento con DEP es esencial para poder seleccionar adecuadamente a los candidatos. En nuestro estudio, los pacientes < 45 años con < 45° de incurvación, erección dolorosa, ausencia de placas en el ultrasonido y duración de la enfermedad <3 meses fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con DEP.

Si asumimos que la mayoría de los pacientes que presentan una incurvación >45° o incapacidad para penetrar son candidatos a tratamiento quirúrgico, el tratamiento con DEP durante 6 meses, reduce la necesidad de cirugía en un 40% de estos pacientes, que de otra forma serían candidatos teóricos a cirugía. Además, se ha determinado que en 1 de cada 3 pacientes, se simplifica la complejidad del procedimiento (de corporoplastia con parche a plicatura).

**Los beneficios, del tratamiento con DEP**, entre los que se incluyen la corrección de la incurvación o la prevención de la progresión de la misma **abarcán al 90% de los pacientes**; la disminución del dolor peneano en erección y/o reposo, expresado como una reducción de la escala VAS en una media de 3 puntos y los altos niveles de satisfacción global. Es importante resaltar que **los beneficios del tratamiento con DEP obtenidos a los 6 meses, se mantuvieron a los 9 meses.**

Como se comentó previamente, DEP ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de otras entidades, sobre todo en la pérdida de longitud peneana que se produce tras la cirugía pélvica radical, como tratamiento previo a la implantación de prótesis de pene y en el postoperatorio de cirugía peneana, es decir; en todas aquellas entidades que requieran de la remodelación del tejido peneano. Aquellos pacientes con EP en fase aguda, que han sido tratados con DEP sin obtener mejoría, debemos tener presente que el “fallo” terapéutico se entiende únicamente como la incapacidad de reducir el grado de incurvación, sin tener en cuenta otros beneficios asociados al tratamiento, como por ejemplo la disminución del dolor, la mejoría de la función sexual y el aumento de la longitud del pene, de cara un eventual tratamiento quirúrgico. En este

sentido, el tratamiento con DEP permite en aquellos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico:

- 1) Disminuir la pérdida de longitud peneana asociada a estos procedimientos, con independencia de la técnica empleada
- 2) En algunos casos, simplificar la complejidad del procedimiento a realizar
- 3) En caso de que el paciente no experimente una mejoría de la función eréctil una vez en la fase estable de la enfermedad, y deba ser sometido a la implantación de una prótesis de pene, el tratamiento previo con DEP es capaz de mantener la longitud peneana preoperatoria y en algunos casos incrementar la longitud peneana, en contraposición al acortamiento del pene, que es la principal queja de los pacientes sometidos a la implantación de prótesis de pene (139).

A pesar de que no se ha realizado un análisis de costes donde se compare el coste de DEP respecto a otras opciones de tratamiento equiparables en eficacia (colagenasa, cirugía), el precio de DEP, lo convierte en un tratamiento razonablemente accesible.





### 8.1.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En nuestra opinión, el estudio presenta las siguientes limitaciones:

- En primer lugar presenta un **sesgo de selección**: si bien es cierto que los criterios de inclusión del estudio son bastante específicos, sobre todo en términos de edad de los pacientes y tiempo de evolución de la enfermedad; los pacientes pertenecientes al grupo DEP fueron escogidos en función de la preferencia del paciente hacia esta modalidad de tratamiento. De igual manera los pacientes del grupo NI estuvo compuesto por pacientes que no deseaban experimentar ninguna estrategia de tratamiento hasta encontrarse en la fase estable de la enfermedad. Como se comentó en la discusión, éste sesgo de selección parece ser una constante a lo largo de todos los estudios acerca de ésta modalidad terapéutica y en gran medida viene dado porque la motivación del paciente y su adherencia al tratamiento pueden condicionar los resultados de forma determinante. Por lo tanto, probablemente deba considerarse más bien una limitación del tratamiento en sí.
- En segundo lugar, y al igual que en los estudios anteriormente publicados, **no es posible realizar un estudio “ciego”**, debido a las características del tratamiento.
- En nuestro estudio, el grado de incurvación se determinó mediante autofotografías en erección completa (Test de Kelami) en pacientes con adecuada función eréctil y mediante erección inducida con Alprostadil intracavernoso (IIC) en pacientes con antecedentes de DE. En 2007 **Ohebshalom y cols** demostraron que **el grado de incurvación medido mediante test de Kelami está infraestimado respecto al obtenido mediante IIC**. Este hecho puede interpretarse como una limitación del estudio, sin embargo, nosotros pensamos que el grado incurvación debe ser determinado en “condiciones fisiológicas” debido a que ésta es la

condición que tiene el paciente sin DE durante la actividad sexual, además en nuestra opinión, el objetivo primario del tratamiento consiste en corregir la curvatura y mantener una erección “funcionalmente recta” que se define como una curvatura menor de 20°.

- Al igual que en otros estudios, **no es posible calcular la cantidad exacta de tracción que reciben los pacientes sobre el pene**, y tampoco es posible la cantidad de tracción que cada paciente recibe de forma individual durante el tratamiento. Todos los pacientes se ciñen a un mismo esquema de tratamiento basal, que puede tener lugar a ciertas modificaciones condicionadas principalmente por la tolerancia del paciente a la intensidad de la tracción.
- El ultrasonido peneano se realizó al 93% de los pacientes tratados con DEP. Tal y como se describe en la literatura, el ultrasonido peneano ha sido utilizado en pacientes con EP para localizar y medir las placas, determinar los patrones de lesión de los cuerpos cavernosos, en el seguimiento del tamaño de las placas así como para identificar pequeñas lesiones no palpables. La realización del estudio añadiendo prostaglandinas por vía intracavernosa permite una evaluación óptima del estatus vascular y en el diagnóstico de trastornos vasculares relevantes y de la función cavernosa de los pacientes con DE asociada, por lo que debe considerarse como una limitación de nuestro estudio (73) (78) (88). Igualmente, el hecho de que no se haya realizado ultrasonido a los controles debe ser considerado como una limitación del estudio.
- La ausencia de seguimiento mas allá de los 9 meses de tratamiento, constituye una limitación del estudio.

Con respecto al diseño de nuestro estudio y a los resultados obtenidos, podemos decir que desde el punto de vista metodológico, hemos intentado

corregir muchos de los fallos presentes en los estudios anteriores, aunque evidentemente, siguen existiendo limitaciones.

Respecto a las mejoras en el diseño, la primera gran mejoría respecto a estudios previos se evidencia en los criterios de inclusión, ya que **seleccionamos de forma estricta a pacientes en fase aguda de la enfermedad con menos de 12 meses de evolución**, con lo cual podemos decir que tanto los pacientes del grupo DEP, como los pacientes del grupo NI se encuentran en la misma fase de la enfermedad. La introducción de un **grupo control** de características similares, también nos permite estudiar el **beneficio del tratamiento con DEP de forma aislada**, no asociado a otros tratamientos. Otra mejora importante consiste en el **diagnóstico ecográfico de las placas**, ya que permite una medición objetiva de los cambios experimentados con el tratamiento. Con respecto a los resultados, las variables estudiadas nos han permitido determinar los **cambios en la función sexual tras el tratamiento con DEP**, los cuales no habían sido determinados anteriormente.

Por último, el análisis univariado y multivariado nos permitió identificar los factores que se asocian con una mejor respuesta al tratamiento con DEP.

## CONCLUSIONES

---

### 9.1.1 CONCLUSIONES

El análisis crítico de los resultados de este estudio nos permite obtener las siguientes conclusiones:

El tratamiento con DEP entre 4 y 6 horas diarias durante 6 meses se asocia a

- 1) Una reducción del grado de incurvación peneana, un incremento de la longitud peneana medida en extensión y del grosor del pene medido en estado flácido, de forma estadísticamente significativa.
- 2) Una disminución estadísticamente significativa del dolor peneano asociado a la fase aguda de la EP.
- 3) Una mejoría de la función eréctil y del número de pacientes que son capaces de penetrar, de forma estadísticamente significativa.
- 4) Una adecuada tolerancia al tratamiento, con una baja tasa de efectos adversos menores, que no justificó la suspensión del mismo en ningún caso, así como una alta tasa de satisfacción global.
- 5) Una disminución de las placas evidenciadas mediante ultrasonido peneano
- 6) Los factores predictores de éxito del tratamiento con DEP fueron

- 6.1) Edad inferior a 45 años
- 6.2) Incurvación peneana al diagnóstico menor de 45°
- 6.3) Dolor peneano en erección con una puntuación en la escala VAS superior a 5 puntos.
- 6.4) Evolución de la enfermedad menor a 3 meses
- 6.5) Ausencia de placas calcificadas en el estudio con ultrasonido

**BIBLIOGRAFÍA**

---

### 10.1.1 BIBLIOGRAFIA

1. Ralph D, Gonzalez-Cadavid N, Mirone V, Perovic S, Sohn M, Usta M, et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med.* 2010 Jul;7(7):2359–74.
2. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T, et al. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2002 Oct;14(5):379–83.
3. Hauck EW, Weidner W. Francois de la Peyronie and the disease named after him. *Lancet.* 2001 Jun 23;357(9273):2049–51.
4. La Peyronie F. Sur quelques obstacles qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence. *Mein del'Academie Royale de Chir. Paris: New edn; 1743.*
5. Murphy L. Miscellanea: Peyronie's disease (fibrous cavernositis). Charles C, editor *The history of Urology.* 1 st edition. Springfield.(IL): Thomas; 1972. p. 485–6.
6. Van Buren WH KEL. On a novel disease of penis with cases and remarks. *New York Med J.* 1874;19:390–7.
7. Devine Jr CJ, Somers KD, Jordan SG, Schlossberg SM. Proposal: trauma as the cause of the Peyronie's lesion. *J Urol.* 1997;157(1):285–90.
8. Fitkin J, Ho GT. Peyronie's disease: current management. *Am Fam Physician.* 1999;60(2):549–52,554.
9. Gallizia F. A Collagen Triad: La Peyronie's Disease, Dupuytren's Disease and Fibrosis of the Auricular Cartilage. *J Urol.* 1964 Jun;70:424–7.
10. Gudmundsson KG, Jonsson T, Arngrimsson R. Association of Morbus Ledderhose with Dupuytren's contracture. *Foot ankle Int.* 2013 Jun;34(6):841–5.
11. Flechs K, Gartmann H. Nodular rheumatism of the penis. *Z Haut Geschlechtskr. Germany West.* 1972 May 1;47(9):5–12.
12. Lyles KW, Gold DT, Newton RA, Parekh S, Shipp KM, Pieper CF, et al. Peyronie's disease is associated with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1997 Jun;12(6):929–34.
13. Nyberg Jr LM, Bias WB, Hochberg MC, Walsh PC. Identification of an inherited form of Peyronie's disease with autosomal dominant inheritance and association with Dupuytren's contracture and histocompatibility B7 cross-reacting antigens. *J Urol.* 1982 Jul;128(1):48–51.
14. Ralph DJ, Schwartz G, Moore W, Pryor JP, Ebringer A, Bottazzo GF. The genetic and bacteriological aspects of Peyronie's disease. *J Urol.* 1997;157(1):291–4.
15. Levine LA, Estrada CR, Storm DW, Matkov TG. Peyronie disease in younger men: characteristics and treatment results. *J Androl.* 2003;24(1):27–32.

16. Pokley, HJ. *Urol Cut Rev.* 1928;32: 287.
17. Mulhall JP, Creech SD, Boorjian SA, Ghaly S, Kim ED, Moty A, et al. Subjective and objective analysis of the prevalence of Peyronie's disease in a population of men presenting for prostate cancer screening. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2350–3.
18. Trost LW, Gur S, Hellstrom WJG. Pharmacological management of Peyronie's disease. *Drugs.* 2007;67:527–45.
19. Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota, 1950 through 1984. *J Urol.* 1991 Oct;146(4):1007–9.
20. Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, Burgos-Rodriguez R. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol.* 2001;166(2):565–9.
21. Bella AJ, Perelman MA, Brant WO, Lue TF. Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2007 Nov;4(6):1527–38.
22. Tefekli A, Kandirali E, Erol H, Alp T, Koksall T, Kadioglu A. Peyronie's disease in men under age 40: characteristics and outcome. *Int J Impot Res.* 2001; Feb;13(1):18–23.
23. Williams JL, Thomas GG. The natural history of Peyronie's disease. *Proc R Soc Med.* 1968 Sep;61(9):876–7.
24. Gelbard MK, Dorey F, James K. The natural history of Peyronie's disease. *J Urol.* 1990;144(6):1376–9.
25. Akin-Olugbade Y, Mulhall JP. The medical management of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract.* 2007 Feb;4(2):95–103.
26. Bjekic MD, Vlajinac HD, Sipetic SB, Marinkovic JM. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):570–4.
27. Rompel R, Weidner W, Mueller-Eckhardt G. HLA association of idiopathic Peyronie's disease: an indication of autoimmune phenomena in etiopathogenesis? *Tissue Antigens.* 1991 Sep;38(3):104–6.
28. Chilton CP, Castle WM, Westwood CA, Pryor JP. Factors associated in the aetiology of peyronie's disease. *Br J Urol.* 1982;54(6):748–50.
29. Jarow JP, Lowe FC. Penile trauma: an etiologic factor in Peyronie's disease and erectile dysfunction. *J Urol.* 1997 Oct;158(4):1388–90.
30. Usta MF, Bivalacqua TJ, Jabren GW, Myers L, Sanabria J, Sikka SC, et al. Relationship between the severity of penile curvature and the presence of comorbidities in men with Peyronie's disease. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):775–9.



31. El-Sakka AI. Prevalence of Peyronie's disease among patients with erectile dysfunction. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):564–9.
32. El-Sakka AI, Tayeb KA. Vascular impairment of erection in patients with diabetes and Peyronie's disease: is that accumulative? *J Sex Med*. 2009 Jun;6(6):1736–42.
33. Qian A, Meals RA, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Comparison of gene expression profiles between Peyronie's disease and Dupuytren's contracture. *Urology*. 2004;64(2):399–404.
34. Kendirci M, Trost L, Sikka SC, Hellstrom WJ. Diabetes mellitus is associated with severe Peyronie's disease. *BJU Int*. 2007 Feb;99(2):383–6.
35. La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, et al. Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years. *Eur Urol*. 2001 Nov;40(5):525–30.
36. Carrieri MP, Serraino D, Palmiotto F, Nucci G, Sasso F. A case-control study on risk factors for Peyronie's disease. *J Clin Epidemiol*. 1998 Jun;51(6):511–5.
37. Tal R, Heck M, Teloken P, Siegrist T, Nelson CJ, Mulhall JP. Peyronie's disease following radical prostatectomy: incidence and predictors. *J Sex Med*. 2010 Mar;7(3):1254–61.
38. Agrawal V, Ellins E, Donald A, Minhas S, Halcox J, Ralph DJ. Systemic vascular endothelial dysfunction in Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2008 Nov;5(11):2688–93.
39. Moreno SA, Shyam A, Morgentaler A. Comparison of free testosterone results by analog radioimmunoassay and calculated free testosterone in an ambulatory clinical population. *J Sex Med*. 2010 May;7(5):1948–53.
40. Somers KD, Dawson DM. Fibrin deposition in Peyronie's disease plaque. *J Urol*. 1997;157(1):311–5.
41. Bichler KH, Lahme S, Mattauch W, Petri E. Collagen metabolism in induratio penis plastica (IPP). *Der Urol*. 1998 May;37(3):306–11.
42. Rompel R, Mueller-Eckhardt G, Schroeder-Printzen I, Weidner W. HLA antigens in Peyronie's disease. *Urol Int*. 1994;52(1):34–7.
43. Leopardi O, Colombo F, Frigo B, Zucchi A, Patelli E, Colecchia M, et al. Immunohistochemical and quantitative study of mast cells in La Peyronie's disease. *Eur Urol*. 2000 Feb;37(2):176–82.
44. El-Sakka AI, Hassoba HM, Pillarisetty RJ, Dahiya R, Lue TF. Peyronie's disease is associated with an increase in transforming growth factor-beta protein expression. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1391–4.
45. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the

- Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide*. 2003;9(4):229–44.
46. Smith BH. Peyronie's disease. *Am J Clin Pathol*. 1966 Jun;45(6):670–8.
47. Gentile V, Modesti A, La Pera G, Vasaturo F, Modica A, Prigiotti G, et al. Ultrastructural and immunohistochemical characterization of the tunica albuginea in Peyronie's disease and veno-occlusive dysfunction. *J Androl*. 1996;17(2):96–103.
48. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. The pleiotropic effects of inducible nitric oxide synthase (iNOS) on the physiology and pathology of penile erection. *Curr Pharm Des*. 2005;11(31):4041–6.
49. Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Mechanisms of Disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract*. 2005 Jun;2(6):291–7.
50. Gonzalez-Cadavid NF. Mechanisms of penile fibrosis. *J Sex Med*. 2009 Mar;6 Suppl 3:353–62.
51. Vernet D, Nolzco G, Cantini L, Magee TR, Qian A, Rajfer J, et al. Evidence that osteogenic progenitor cells in the human tunica albuginea may originate from stem cells: implications for peyronie disease. *Biol Reprod*. 2005;73(6):1199–210.
52. Ferrini MG, Rivera S, Moon J, Vernet D, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. The genetic inactivation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) intensifies fibrosis and oxidative stress in the penile corpora cavernosa in type 1 diabetes. *J Sex Med*. 2010 Sep;7(9):3033–44.
53. Ferrini MG, Vernet D, Magee TR, Shahed A, Qian A, Rajfer J, et al. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2002. May;6(3):283–94.
54. Ferrini MG, Kovanecz I, Sanchez S, Vernet D, Davila HH, Rajfer J, et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biol Reprod*. 2007 May;76(5):915–23.
55. Ralph DJ. Pathogenesis of Peyronie's disease. University of London. Ms Thesis. 1996.
56. Chesney J. Peyronie's disease. *Br J Urol*. 1975;47(2):209–18.
57. Bekos A, Arvaniti M, Hatzimouratidis K, Moysidis K, Tzortzis V, Hatzichristou D. The natural history of Peyronie's disease: an ultrasonography-based study. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):644–50.
58. Nelson CJ, Diblasio C, Kendirci M, Hellstrom W, Guhring P, Mulhall JP. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2008;5(8):1985–90.
59. Burford CE, Glenn JE, Burford EH. Fibrous cavernositis: further observation with report of 31 additional cases. *J Urol*. 1946 Jul;56:118–20.

60. Bystrom J, Rubio C. Induratio penis plastica Peyronie's disease. Clinical features and etiology. Scand J Urol Nephrol. 1976;10(1):12–20.
61. Furlow WL, Swenson Jr HE, Lee RE. Peyronie's disease: a study of its natural history and treatment with orthovoltage radiotherapy. J Urol. 1975 Jul;114(1):69–71.
62. Hinman Jr F. Etiologic factors in Peyronie's disease. Urol Int. 1980;35(6):407–13.
63. Andrews OH, Adeniyi AA, Palumbo F, Pryor JP, Ralph DJ. Atypical Peyronie's disease. BJU Int. 1999 Sep;84(4):537–8.
64. Pryor JP. Peyronie's disease and impotence. Acta Urol Belg. 1988;56(2):317–21.
65. Iacono F, Barra S, De Rosa G, Boscaino A, Lotti T. Microstructural disorders of tunica albuginea in patients affected by Peyronie's disease with or without erection dysfunction. J Urol. 1993;150(6):1806–9.
66. Montorsi F, Guazzoni G, Bergamaschi F, Consonni P, Rigatti P, Pizzini G, et al. Vascular abnormalities in Peyronie's disease: the role of color Doppler sonography. J Urol. 1994 Feb;151(2):373–5.
67. Kadioglu A, Tefekli A, Erol H, Cayan S, Kandirali E. Color Doppler ultrasound assessment of penile vascular system in men with Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2000 Oct;12(5):263–7.
68. Jordan GH, Angermeier KW. Preoperative evaluation of erectile function with dynamic infusion cavernosometry/cavernosography in patients undergoing surgery for Peyronie's disease: correlation with postoperative results. J Urol. 1993 Oct;150(4):1138–42.
69. Pryor JP, Hill JT, Packham DA, Yates-Bell AJ. Penile injuries with particular reference to injury to the erectile tissue. Br J Urol. 1981 Feb;53(1):42–6.
70. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology. 1997 Jun;49(6):822–30.
71. Kadioglu A, Tefekli A, Erol B, Oktar T, Tunc M, Tellaloglu S. A retrospective review of 307 men with Peyronie's disease. J Urol. 2002 Sep;168(3):1075–9.
72. Levine LA, Greenfield JM. Establishing a standardized evaluation of the man with Peyronie's disease. Int J Impot Res. 2003 Oct;15 Suppl 5:S103–12.
73. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. J Urol. 2006 Jun;175(6):2115–8; discussion 2118.
74. Kelami A. Penis deviation. Der Urol. 1985 May;24(3):160–3.

75. Ohebshalom M, Mulhall J, Guhring P, Parker M. Measurement of penile curvature in Peyronie's disease patients: comparison of three methods. *J Sex Med.* 2007;4(1):199–203.
76. Greenfield JM, Lucas S, Levine LA. Factors affecting the loss of length associated with tunica albuginea plication for correction of penile curvature. *J Urol.* 2006;175(1):238–41.
77. Porst H, Vardi Y, Akkus E, Melman A, Park NC, Seftel AD, et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 2):414–44.
78. Prando D. New sonographic aspects of peyronie disease. *J Ultrasound Med.* 2009 Feb;28(2):217–32.
79. Benson CB, Doubilet PM, Richie JP. Sonography of the male genital tract. *American J Roentgenol.* 1989 Oct;153(4):705–13.
80. Akkus E, Carrier S, Rehman J, Breza J, Kadioglu A, Lue TF. Is colchicine effective in Peyronie's disease? A pilot study. *Urology.* 1994;44(2):291–5.
81. Cavallini G, Modenini F, Vitali G. Open preliminary randomized prospective clinical trial of efficacy and safety of three different verapamil dilutions for intraplaque therapy of Peyronie's disease. *Urology.* 2007 May;69(5):950–4.
82. Di Stasi SM, Giannantoni A, Stephen RL, Capelli G, Giurioli A, Jannini EA, et al. A prospective, randomized study using transdermal electromotive administration of verapamil and dexamethasone for Peyronie's disease. *J Urol.* 2004;171(4):1605–8.
83. Inal T, Tokatli Z, Akand M, Ozdiler E, Yaman O. Effect of intralesional interferon-alpha 2b combined with oral vitamin E for treatment of early stage Peyronie's disease: a randomized and prospective study. *Urology.* 2006 May;67(5):1038–42.
84. Godec CJ, Van Beek AL. Peyronie disease is curable--is it also preventable? *Urology.* 1983 Mar;21(3):257–9.
85. Smith JF, Brant WO, Fradet V, Shindel AW, Vittinghoff E, Chi T, et al. Penile sonographic and clinical characteristics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2009 Oct;6(10):2858–67.
86. Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011 May;8(5):1472–7.
87. Rybak J, Hehemann M, Cordero L C and L. Does calcification of Peyronie's disease plaque predict progression to surgical intervention? . *J Urol.* 2012;187 (Suppl:e684).
88. Chung E, Yan H, De Young L, Brock GB. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500 men with male sexual dysfunction. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1201–5.

89. Kendirci M, Nowfar S, Gur S, Jabren GW, Sikka SC, Hellstrom WJ. The relationship between the type of penile abnormality and penile vascular status in patients with peyronie's disease. *J Urol*. 2005;174(2):632–5; discussion 635.
90. Hatzimouratidis K, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Moncada I, Salonia A, et al. EAU guidelines on penile curvature. *Eur Urol* 2012 Sep;62(3):543–52.
91. Levine L, Rybak J, Corder C, Farrel MR. Peyronie's disease plaque calcification-prevalence, time to identification, and development of a new grading classification. *J Sex Med*. 2013;10(12):3121–8.
92. Hellstrom WJ, Bivalacqua TJ. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl*. 2000;21(3):347–54.
93. Muller A, Mulhall JP. Peyronie's disease intervention trials: methodological challenges and issues. *J Sex Med*. 2009 Mar;6(3):848–61.
94. Griffiths MR, Priestley GC. A comparison of morphoea and lichen sclerosus et atrophicus in vitro: the effects of para-aminobenzoate on skin fibroblasts. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(1):15–8.
95. Shah PJR, Green NA, Adib RS et al. A multicentre double-blind controlled clinical trial of potassium para amino-benzoate (POTABA1) in Peyronie's disease. *Progr Reprod Biol Med*. 1983;9:61.
96. Weidner W, Hauck EW, Schnitker J, Urologists PDSG of AG of G. Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Eur Urol*. 2005;47(4):530–6.
97. Shindel AW, Bullock TL, Brandes S. Urologist practice patterns in the management of Peyronie's disease: a nationwide survey. *J Sex Med*. 2008;5(4):954–64.
98. Pryor JP, Farell CF. Controlled clinical trial of Vitamin E in peyronie's disease. *Prog Reprod Biol*. 1983;9:41.
99. Teloken C, Rhoden EL, Grazziotin TM, Ros CT, Sogari PR, Souto CA. Tamoxifen versus placebo in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*. 1999;162(6):2003–5.
100. Kadioglu A, Tefekli A, Koksall T, Usta M, Erol H. Treatment of Peyronie's disease with oral colchicine: long-term results and predictive parameters of successful outcome. *Int J Impot Res*. 2000 Jun;12(3):169–75.
101. Akman T, Sanli O, Uluocak N, Akbulut F, Nane I, Demir S, et al. The most commonly altered type of Peyronie's disease deformity under oral colchicine treatment is lateral curvature that mostly shifts to the dorsal side. *Andrologia*. 2011 Feb;43(1):28–33.
102. Biagiotti G, Cavallini G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report. *BJU Int*. 2001 Jul;88(1):63–7.

103. Shindel AW, Lin G, Ning H, Banie L, Huang YC, Liu G, et al. Pentoxifylline attenuates transforming growth factor-beta1-stimulated collagen deposition and elastogenesis in human tunica albuginea-derived fibroblasts part 1: impact on extracellular matrix. *J Sex Med.* 2010 Jun;7(6):2077–85.
104. Brant WO, Dean RC, Lue TF. Treatment of Peyronie's disease with oral pentoxifylline. *Nat Clin Pract.* 2006 Feb;3(2):111–5; quiz 116.
105. Smith JF, Shindel AW, Huang YC, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011 Mar;13(2):322–5.
106. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolasco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):625–33.
107. Levine LA, Greenfield JM, Estrada CR. Erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease and a pilot study of the use of sildenafil citrate rehabilitation for postoperative erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2005 Mar;2(2):241–7.
108. Ferrini MG, Kovanecz I, Nolasco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effects of long-term vardenafil treatment on the development of fibrotic plaques in a rat model of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):625–33.
109. Chung E, Deyoung L, Brock GB. The role of PDE5 inhibitors in penile septal scar remodeling: assessment of clinical and radiological outcomes. *J Sex Med.* 2011 May;8(5):1472–7.
110. Tranchant C, Braun S, Warter JM. Mechanism of action of glucocorticoids: role of lipocortins. *Rev Neurol (Paris).* Universite Louis Pasteur, UER des Sciences Medicales, Strasbourg.; 1989;145(12):813–8.
111. Desanctis PN, Furey Jr CA. Steroid injection therapy for Peyronie's disease: a 10-year summary and review of 38 cases. *J Urol.* 1967;97(1):114–6.
112. Roth M, Eickelberg O, Kohler E, Erne P, Block LH. Ca<sup>2+</sup> channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci.* 1996 May 28;93(11):5478–82.
113. Anderson MS, Shankey T V, Lubrano T, Mulhall JP. Inhibition of Peyronie's plaque fibroblast proliferation by biologic agents. *Int J Impot Res.* 2000 Sep;12 (Suppl 3:S25–31).
114. Levine LA, Goldman KE, Greenfield JM. Experience with intraplaque injection of verapamil for Peyronie's disease. *J Urol.* 2002;168(2):621–6.
115. Bennett NE, Guhring P, Mulhall JP. Intralesional verapamil prevents the progression of Peyronie's disease. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1181–4.
116. Rehman J, Benet A, Melman A. Use of intralesional verapamil to dissolve Peyronie's disease plaque: a long-term single-blind study. *Urology.* 1998;51(4):620–6.

117. Shirazi M, Haghpanah AR, Badiie M, Afrasiabi MA, Haghpanah S. Effect of intralesional verapamil for treatment of Peyronie's disease: a randomized single-blind, placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(3):467–71.
118. French MF, Mookhtiar KA, Van Wart HE. Limited proteolysis of type I collagen at hyperreactive sites by class I and II *Clostridium histolyticum* collagenases: complementary digestion patterns. *Biochemistry*. 1987 Feb 10;26(3):681–7.
119. Desai SS, Hentz VR. The treatment of Dupuytren disease. *J Hand Surg Am*. 2011 May;36(5):936–42.
120. Gelbard MK, Lindner A, Kaufman JJ. The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease. *J Urol*. 1985;134(2):280–3.
121. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm377849.htm>.
122. Gelbard M, Lipshultz LI, Tursi J, Smith T, Kaufman G, Levine LA. Phase 2b study of the clinical efficacy and safety of collagenase *Clostridium histolyticum* in patients with Peyronie disease. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2268–74.
123. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ, McMahon CG, Smith T, Tursi J, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase *clostridium histolyticum* for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. *J Urol*. 2013 Jul;190(1):199–207.
124. E. Wespes I. Eardley, F. Giuliano, D. Hatzichristou, I. Moncada, A. Salonia, Y. Vardi KH. Guidelines of Penile Curvature. *Euer Urol*. 2014. Feb;65 (2) 148-9.
125. Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F. Collagenase versus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blind study. *J Urol*. 1993;149(1):56–8.
126. Russell S, Steers W, McVary KT. Systematic evidence-based analysis of plaque injection therapy for Peyronie's disease. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):640–7.
127. Duncan MR, Berman B, Nseyo UO. Regulation of the proliferation and biosynthetic activities of cultured human Peyronie's disease fibroblasts by interferons-alpha, -beta and -gamma. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;25(2):89–94.
128. Kendirci M, Usta MF, Matern R V, Nowfar S, Sikka SC, Hellstrom WJ. The impact of intralesional interferon alpha-2b injection therapy on penile hemodynamics in men with Peyronie's disease. *J Sex Med*. 2005 Sep;2(5):709–15.
129. Hellstrom WJ, Kendirci M, Matern R, Cockerham Y, Myers L, Sikka SC, et al. Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease. *J Urol*. 2006 Jul;176(1):394–8.
130. Trost LW, Ates E, Powers M, Sikka S, Hellstrom WJ. Outcomes of intralesional interferon-alpha2B for the treatment of Peyronie disease. *J Urol*. 2013;190(6):2194–9.

131. Husain J, Lynn NN, Jones DK, Collins GN, O'Reilly PH. Extracorporeal shock wave therapy in the management of Peyronie's disease: initial experience. *BJU Int.* 2000 Sep;86(4):466–8.
132. Strebel RT, Suter S, Sautter T, Hauri D. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease does not correct penile deformity. *Int J Impot Res.* 2004 Oct;16(5):448–51.
133. Hauck EW, Hauptmann A, Bschiepfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM, Weidner W. Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach. *J Urol.* 2004;171(1):296–9.
134. Srirangam SJ, Manikandan R, Hussain J, Collins GN, O'Reilly PH. Long-term results of extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. *J Endourol.* 2006 Nov;20(11):880–4.
135. Palmieri A, Imbimbo C, Longo N, Fusco F, Verze P, Mangiapia F, et al. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating extracorporeal shock wave therapy for the treatment of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2009;56(2):363–9.
136. Excellence NI for health and clinical. Extracorporeal shockwave therapy for Peyronie's disease. NICE interventional procedure guidance 29. [www.nice.org.uk/ipg29](http://www.nice.org.uk/ipg29). p. 9.
137. Raheem AA, Garaffa G, Raheem TA, Dixon M, Kayes A, Christopher N, et al. The role of vacuum pump therapy to mechanically straighten the penis in Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010 Oct;106(8):1178–80.
138. Oderda M, Gontero P. Non-invasive methods of penile lengthening: fact or fiction? *BJU Int.* 2011;107(8):1278–82.
139. Levine LA, Rybak J. Traction therapy for men with shortened penis prior to penile prosthesis implantation: a pilot study. *J Sex Med.* 2011 Jul;8(7):2112–7.
140. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, Bartoletti R, Pappagallo G, Tizzani A, et al. Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med.* 2009 Feb;6(2):558–66.
141. Abern MR, Larsen S, Levine LA. Combination of penile traction, intralesional verapamil, and oral therapies for Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2012;9(1):288–95.
142. Alenghat FJ, Ingber DE. Mechanotransduction: all signals point to cytoskeleton, matrix, and integrins. *Sci* 2002 Feb 12;2002(119):pe6.
143. Alman BA, Naber SP, Terek RM, Jiranek WA, Goldberg MJ, Wolfe HJ. Platelet-derived growth factor in fibrous musculoskeletal disorders: a study of pathologic tissue sections and in vitro primary cell cultures. *J Orthop Res.* 1995;13(1):67–77.



144. Brighton CT, Fisher Jr JR, Levine SE, Corsetti JR, Reilly T, Landsman AS, et al. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. *J bone Jt Surg Am*.1996 Sep;78(9):1337–47.
145. Scropo Mancini, M., Maggi, M., Colpi, G. F. Can external penis stretcher reduce Peyronie’s penile curvature?. *Int J Import Res*. 2001;13 (Supl.S21).
146. Levine LA, Newell M, Taylor FL. Penile traction therapy for treatment of Peyronie’s disease: a single-center pilot study. *J Sex Med*. 2008 Jun;5(6):1468–73.
147. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, Bartoletti R, Pappagallo G, Tizzani A, et al. A pilot phase-II prospective study to test the “efficacy” and tolerability of a penile-extender device in the treatment of “short penis.”*BJU Int*. 2009 Mar;103(6):793–7.
148. Martinez-Salamanca JI, Egui-Rojo Alejandra, Osorio Cabello L, Linares Espinos E, Sola Galarza I, Martinez-Ballesteros C, Carballido Rodriguez J.. Efficacy and safety of penile extender device in the treatment of the AP of Peyronie’s disease: a pilot study. . *J Urol*. 2011;185(Suppl e728).
149. Moncada-Iribarren Jara, J., Martinez-Salamanca, J., Cabello, R., Hernandez, C. I. Managing penile shortening after Peyronie’s disease surgery. *J Urol*. 2007;177 (Supl:252).
150. Martin DJ, Badwan K, Parker M, Mulhall JP. Transdermal application of verapamil gel to the penile shaft fails to infiltrate the tunica albuginea. *J Urol*. 2002;168(6):2483–5.
151. Lewis RW, Jordan GH. Surgery for erectile dysfunction. *Campbell’s urology*. Philadelphia.: Saunders; 2002. p. 1696–1705.
152. Levine LA, Estrada CR, Shou W, Cole A. Tunica albuginea tissue analysis after electromotive drug administration. *J Urol*. Department of Urology, Rush Medical College, Chicago, IL, USA.; 2003 May;169(5):1775–8.
153. Riedl CR, Plas E, Engelhardt P, Daha K, Pfluger H. Iontophoresis for treatment of Peyronie’s disease. *J Urol*. 2000;163(1):95–9.
154. Montorsi F, Salonia A, Guazzoni G, Barbieri L, Colombo R, Brausi M, et al. Transdermal electromotive multi-drug administration for Peyronie’s disease: preliminary results. *J Androl*. 2000;21(1):85–90.
155. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010 Nov;7(11):3572–88.
156. Kendirci M, Hellstrom WJ. Critical analysis of surgery for Peyronie’s disease. *Curr Opin Urol*. 2004 Nov;14(6):381–8.
157. Langston JP, Carson 3rd CC. Peyronie disease: plication or grafting. *Urol Clin North Am*. 2011 May;38(2):207–16.

158. Chantada Abal V, Rodriguez Vela L, Martinez Pijneiro L, Moncada Iribarren I, Gallego Sanchez JA, Garcia Reboll L, et al. Consensus conference on Peyronie's disease. National Meeting of the Andrology Group. Spanish Urology Association. La Coruña, February 27-28, 1998. *Actas Urol Esp.* 1999 Mar;23(3):183–201.
159. Wilson SK, Cleves MA, Delk 2nd JR. Long-term followup of treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 2001 Mar;165(3):825–9.
160. Pryor JP, Fitzpatrick JM. A new approach to the correction of the penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol.* 1979 Nov;122(5):622–3.
161. Ralph DJ, al-Akraa M, Pryor JP. The Nesbit operation for Peyronie's disease: 16-year experience. *J Urol.* 1995 Oct;154(4):1362–3.
162. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. A single relaxing incision to correct different types of penile curvature: surgical technique based on geometrical principles. *BJU Int.* 2004 Nov;94(7):1147–57.
163. Chung E, Clendinning E, Lessard L, Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2011 Feb;8(2):594–600.
164. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol.* 2001 Jul;166(1):185–8.
165. Nesbit RM. Congenital Curvature of the Phallus: Report of Three Cases with Description of Corrective Operation. *J Urol.* 1965 Feb;93:230–2.
166. Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. Nesbit's operation for Peyronie's disease. *Br J Urol.* 1984;56(6):721–3.
167. Sassine AM, Wespes E, Schulman CC. Modified corporoplasty for penile curvature: 10 years' experience. *Urology.* 1994 Sep;44(3):419–21.
168. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol.* 1997;158(2):460–3.
169. Yachia D. Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990;143(1):80–2.
170. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology.* 1985 Jun;25(6):582–7.
171. Ebbehøj J, Metz P. New operation for "krummerik" (penile curvature). *Urology.* 1985 Jul;26(1):76–8.
172. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol.* 2002 May;167(5):2066–9.

173. Donatucci CF, Lue TF. Correction of penile deformity assisted by intracavernous injection of papaverine. *J Urol*. 1992;147(4):1108–10.
174. Syed AH, Abbasi Z, Hargreave TB. Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. *Urology*. 2003 May;61(5):999–1003.
175. Daitch JA, Angermeier KW, Montague DK. Modified corporoplasty for penile curvature: long-term results and patient satisfaction. *J Urol*. 1999;162(6):2006–9.
176. Moncada I, Jara J, Martinez J, al et. Managing penile shortening after peyronie's disease surgery. *J Urol*. 2007.
177. Pryor JP. Correction of penile curvature and Peyronie's disease: why I prefer the Nesbit technique. *Int J Impot Res*. 1998 Jun;10(2):129–31.
178. Savoca G, Trombetta C, Ciampalini S, De Stefani S, Buttazzi L, Belgrano E. Long-term results with Nesbit's procedure as treatment of Peyronie's disease. *Int J Impot Res*. 2000 Oct;12(5):289–93.
179. Taylor FL, Levine LA. Peyronie's Disease. *Urol Clin North Am*. 2007 Nov;34(4):517–34, vi.
180. Tornehl CK, Carson CC. Surgical alternatives for treating Peyronie's disease. *BJU Int*. 2004 Oct;94(6):774–83.
181. Mufti GR, Aitchison M, Bramwell SP, Paterson PJ, Scott R. Corporeal plication for surgical correction of Peyronie's disease. *J Urol*. 1990;144(2 Pt 1):281–2; discussion 283.
182. Carson CC, Levine LA. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease. *BJU Int*. 2014 May;113(5):704–13.
183. Gur S, Limin M, Hellstrom WJ. Current status and new developments in Peyronie's disease: medical, minimally invasive and surgical treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(6):931–44.
184. Ding S, Lu J, Zhang H, Wei L, Ding K. A novel modification of tunical plication by plaque thinning: long-term results in treating penile curvature of Peyronie's disease. *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep;42(3):597–602.
185. Dalkin BL, Carter MF. Venogenic impotence following dermal graft repair for Peyronie's disease. *J Urol*. 1991 Sep;146(3):849–51.
186. Gelbard MK. Relaxing incisions in the correction of penile deformity due to Peyronie's disease. *J Urol*. 1995 Oct;154(4):1457–60.
187. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Cakan M, Erol B, Mamadov F. Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):432–9.

188. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, Chen RM, Wen HS, Liu LJ, et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl.*; 2007;28(1):186–93.
189. Brannigan RE, Kim ED, Oyasu R, McVary KT. Comparison of tunica albuginea substitutes for the treatment of Peyronie's disease. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):1064–8.
190. Simonato A, Gregori A, Varca V, Venzano F, De Rose AF, Ambruosi C, et al. Penile dermal flap in patients with Peyronie's disease: long-term results. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):1065–8.
191. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol.* 2001 Nov;166(5):1763–9.
192. Breyer BN, Brant WO, Garcia MM, Bella AJ, Lue TF. Complications of porcine small intestine submucosa graft for Peyronie's disease. *J Urol.* 2007 Feb;177(2):589–91.
193. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. *Urology.* 2002;59(4):570–4.
194. Shioshvili TJ, Kakonashvili AP. The surgical treatment of Peyronie's disease: replacement of plaque by free autograft of buccal mucosa. *Eur Urol.* 2005 Jul;48(1):125–9.
195. Teloken C, Grazziotin T, Rhoden E, Da Ros C, Fornari A, Soares FC, et al. Penile straightening with crural graft of the corpus cavernosum. *J Urol.* 2000 Jul;164(1):107–8.
196. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Tzortzis V, Bekos A, Ioannidis E. Corporoplasty using tunica albuginea free grafts for penile curvature: surgical technique and long-term results. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1367–70.
197. Cormio L, Zucchi A, Lorusso F, Selvaggio O, Fioretti F, Porena M, et al. Surgical treatment of Peyronie's disease by plaque incision and grafting with buccal mucosa. *Eur Urol.* 2009 Jun;55(6):1469–75.
198. Kadioglu A, Kucukdurmaz F, Sanli O. Current status of the surgical management of Peyronie's disease. *Nat Rev.* 2011 Feb;8(2):95–106.
199. Leungwattanakij S, Bivalacqua TJ, Yang DY, Hyun JS, Hellstrom WJ. Comparison of cadaveric pericardial, dermal, vein, and synthetic grafts for tunica albuginea substitution using a rat model. *BJU Int.* 2003 Jul;92(1):119–24.
200. Kalsi JS, Christopher N, Ralph DJ, Minhas S. Plaque incision and fascia lata grafting in the surgical management of Peyronie's disease. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):110–5.

201. Taylor FL, Abern MR, Levine LA. Predicting erectile dysfunction following surgical correction of Peyronie's disease without inflatable penile prosthesis placement: vascular assessment and preoperative risk factors. *J Sex Med.* 2012;9(1):296–301.
202. Carson CC, Hodge GB, Anderson EE. Penile prosthesis in Peyronie's disease. *Br J Urol.* 1983;55(4):417–21.
203. Levine LA, Estrada CR, Morgentaler A. Mechanical reliability and safety of, and patient satisfaction with the Ambicor inflatable penile prosthesis: results of a 2 center study. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):932–7.
204. Montorsi F, Rigatti P, Carmignani G, Corbu C, Campo B, Ordesi G, et al. AMS three-piece inflatable implants for erectile dysfunction: a long-term multi-institutional study in 200 consecutive patients. *Eur Urol.* 2000;37(1):50–5.
205. Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery. *J Urol.* 2003;169(4):1429–33.
206. Wilson SK. Surgical techniques: modeling technique for penile curvature. *J Sex Med.* 2007;4(1):231–4.
207. Wilson SK, Delk 2nd JR. A new treatment for Peyronie's disease: modeling the penis over an inflatable penile prosthesis. *J Urol.* 1994 Oct;152(4):1121–3.
208. Levine LA, Dimitriou RJ. A surgical algorithm for penile prosthesis placement in men with erectile failure and Peyronie's disease. *Int J Impot Res.* 2000 Jun;12(3):147–51.
209. Levine LA, Benson J, Hoover C. Inflatable penile prosthesis placement in men with Peyronie's disease and drug-resistant erectile dysfunction: A single-center study. *J Sex Med.* 2010 Nov;7(11):3775–83.
210. Shaeer O. Trans-corporal incision of Peyronie's plaques. *J Sex Med.* 2011 Feb;8(2):589–93.
211. Perito P, Wilson S. The Peyronie's plaque "scratch": an adjunct to modeling. *J Sex Med.* 2013 May;10(5):1194–7.
212. Austoni E, Colombo F, Romano AL, Guarneri A, Kartalas Goumas I, Cazzaniga A. Soft prosthesis implant and relaxing albugineal incision with saphenous grafting for surgical therapy of Peyronie's disease: a 5-year experience and long-term follow-up on 145 operated patients. *Eur Urol.* 2005 Feb;47(2):223–9; discussion 229.
213. Grasso M, Lania C, Fortuna F, Blanco S, Piacentini I. Preservation of cavernosal erectile function after soft penile prosthesis implant in Peyronie's disease: long-term followup. *Adv Urol.* 2008;64:6052.
214. Ma L, Yang Y, Sikka SC, Kadowitz PJ, Ignarro LJ, Abdel-Mageed AB, et al. Adipose tissue-derived stem cell-seeded small intestinal submucosa for tunica

- albuginea grafting and reconstruction. *Proc Natl Acad Sci.* 2012 Feb 7;109(6):2090–5.
215. Chung E, Solomon M, DeYoung L, Brock GB. Comparison between AMS 700 CX and Coloplast Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med.* 2013 Nov;10(11):2855–60.
  216. Gelfand D, Kovanecz, I. et al. RV. Specific molecular signatures characterize human tunica albuginea fibroblasts, Peyronie's plaque myofibroblasts, and corpora cavernosa smooth muscle cells, and their response to a fibrotic stimulus. Sexual Medicine Society of North America. 2010.
  217. Ryu JK, Piao S, Shin HY, Choi MJ, Zhang LW, Jin HR, et al. IN-1130, a novel transforming growth factor-beta type I receptor kinase (activin receptor-like kinase 5) inhibitor, promotes regression of fibrotic plaque and corrects penile curvature in a rat model of Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2009 May;6(5):1284–96.
  218. Ferrini MG, Moon J, Rivera S, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Amelioration of diabetes-induced cavernosal fibrosis by antioxidant and anti-transforming growth factor-beta1 therapies in inducible nitric oxide synthase-deficient mice. *BJU Int.* 2012 Feb;109(4):586–93.
  219. Bahcecioglu IH, Koca SS, Poyrazoglu OK, Yalniz M, Ozercan IH, Ustundag B, et al. Hepatoprotective effect of infliximab, an anti-TNF-alpha agent, on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *Inflammation.* 2008;31(4):215–21.
  220. Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolasco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Pioglitazone prevents corporal veno-occlusive dysfunction in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):116–24.
  221. Toblli JE, Ferrini MG, Cao G, Vernet D, Angerosa M, Gonzalez-Cadavid NF. Antifibrotic effects of pioglitazone on the kidney in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2384–91.
  222. Kovanecz I, Ferrini MG, Vernet D, Nolasco G, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Ageing-related corpora veno-occlusive dysfunction in the rat is ameliorated by pioglitazone. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):867–74.
  223. Toblli JE, Cao G, Giani JF, Angerosa M, Dominici FP, Gonzalez-Cadavid NF. Antifibrotic effects of pioglitazone at low doses on the diabetic rat kidney are associated with the improvement of markers of cell turnover, tubular and endothelial integrity, and angiogenesis. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(1):20–33.
  224. Valente EG, Vernet D, Ferrini MG, Qian A, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. L-arginine and phosphodiesterase (PDE) inhibitors counteract fibrosis in the Peyronie's fibrotic plaque and related fibroblast cultures. *Nitric Oxide.* 2003;9(4):229–44.
  225. Safarinejad MR, Asgari MA, Hosseini SY, Dadkhah F. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of pentoxifylline in early chronic Peyronie's disease. *BJU Int.* 2010 Jul;106(2):240–8.

226. Smith JF, Shindel AW, Huang YC, Clavijo RI, Flechner L, Breyer BN, et al. Pentoxifylline treatment and penile calcifications in men with Peyronie's disease. *Asian J Androl.* 2011 Mar;13(2):322–5.
227. Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc).* 2010 Jul;46(7):473–82.
228. Rockey DC. Current and future anti-fibrotic therapies for chronic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2008 Nov;12(4):939–62, xi.
229. Clozel M, Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Ann Med.* 2005;37(1):2–12.
230. Castiglione F, Hedlund P, Van der Aa F, Bivalacqua TJ, Rigatti P, Van Poppel H, et al. Intratunical injection of human adipose tissue-derived stem cells prevents fibrosis and is associated with improved erectile function in a rat model of Peyronie's disease. *Eur Urol.* 2013 Mar;63(3):551–60.
231. Gokce A, Abd Elmageed ZY, Lasker GF, Bouljihad M, Kim H, Trost LW, et al. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie's disease. *Andrology.* 2014 Mar;2(2):244–51.
232. Okulu. E, Ener. K, Isik. E, Aldemir. E, Kayigil. O. Evaluating of the efficacy of the surgical procedures and the complications at patients with penile curvature due to peyronie's disease. *J Sex Med (Suppl.* 2014. 30:34).
233. Gvasalia. B, Kochetov. A, Abramov. R, Parshim. V. Buccal mucosa in the surgical treatment of peyronie's disease. *J Sex Med (Suppl.* 2014;30:33).
234. Abern MR, Levine LA. Peyronie's disease: evaluation and review of nonsurgical therapy. *ScientificWorldJournal.* 2009 Jul 27;9:665–75.
235. Wilcoxon, F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics.* 1945;1:80–3.
236. Rubio Hurtado V. MJ y BS. Cómo aplicar las pruebas paramétricas bivariadas t de Student y ANOVA en SPSS. Caso práctico. *REIRE, Rev d'Innovació i Recer en Educ.* 2012;5: 2:83–100.
237. Chung E, De Young L, Brock GB. Rat as an animal model for Peyronie's disease research: a review of current methods and the peer-reviewed literature. *Int J Impot Res.* 2011;23(6):235–41.
238. Liedert A, Kaspar D, Blakytyn R, Claes L, Ignatius A. Signal transduction pathways involved in mechanotransduction in bone cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Oct 13;349(1):1–5.
239. Brown TD. Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: a review. *J Biomech.* 2000;33(1):3–14.
240. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature.* 2003 May 15;423(6937):349–55.

241. Chung E, De Young L, Solomon M, Brock GB. Peyronie's disease and mechanotransduction: an in vitro analysis of the cellular changes to Peyronie's disease in a cell-culture strain system. *J Sex Med.* 2013 May;10(5):1259–67.
242. De Young LX, Bella AJ, O'Gorman DB, Gan BS, Lim KB, Brock GB. Protein biomarker analysis of primary Peyronie's disease cells. *J Sex Med.* 2010;7(1 Pt 1):99–106.
243. Mulhall JP, Anderson MS, Lubrano T, Shankey T V. Peyronie's disease cell culture models: phenotypic, genotypic and functional analyses. *Int J Impot Res.* 2002 Oct;14(5):397–405.
244. Greenfield JM. Penile traction therapy in Peyronie's disease. *F1000 Med Rep.*; 2009 May 8;1:10.3410/M1–37.





# 11.1.1 APÉNDICES

## APÉNDICE 1: ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL

**ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL - IIEF -**

Iniciales del paciente \_\_\_\_\_ Nº identificación \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

¿Es usted sexualmente activo (definitivo como actividad sexual) con pareja o estimulación manual?

☐ SI ☐ NO

En caso afirmativo, por favor cumplimente el cuestionario relativo a su actividad sexual. (en cada pregunta, marque sólo una casilla)

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA o NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MÁS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE o SIEMPRE
1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia logró una erección durante la actividad sexual?	0	1	2	3	4	5
2. Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo erecciones con la estimulación sexual, ¿con qué frecuencia fue suficiente la rigidez para la penetración?	0	1	2	3	4	5
3. Durante las últimas 4 semanas, al intentar una relación sexual, ¿con qué frecuencia logró penetrar a su pareja?	0	1	2	3	4	5
4. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual, ¿con qué frecuencia logró mantener la erección después de la penetración?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	EXTREMADAMENTE DIFÍCIL	MUY DIFÍCIL	DIFÍCIL	ALGO DIFÍCIL	SIN DIFICULTAD
5. Durante las últimas 4 semanas, durante la relación sexual, ¿cuál fue el grado de dificultad para mantener la erección hasta completar la relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	NINGUNA	1-2 VECES	3-4 VECES	5-6 VECES	7-10 VECES	11 o MÁS
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces intentó una relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA o NUNCA	MENOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MÁS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE o SIEMPRE
7. Durante las últimas 4 semanas, cuando intentó una relación sexual, ¿con qué frecuencia resultó satisfactoria para usted?	0	1	2	3	4	5

**A = Acto sexual;**  
Se define como la penetración de la pareja.

**B = Actividad sexual;**  
Incluye el acto sexual, así como juegos eróticos al solo y la masturbación.

**C = Eyacular;**  
Se define como la expulsión de semen del pene (o la eyacuación de masaje).

**D = Estimulación sexual;**  
Incluye situaciones como juegos eróticos con una pareja o masaje erótico, etc.

# APÉNDICE 1: ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL

## ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNCIÓN ERÉCTIL - IIEF - (cont.)

	NO REALICE EL ACTO	NO DISFRUTE NADA	NO DISFRUTE MUCHO	DISFRUTE ALGO	DISFRUTE BASTANTE	DISFRUTE MUCHO
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuánto ha disfrutado de la relación sexual?	0	1	2	3	4	5

	SIN ACTIVIDAD SEXUAL	CASI NUNCA o NUNCA	MECOS DE LA MITAD DE LAS VECES	LA MITAD DE LAS VECES	MÁS DE LA MITAD DE LAS VECES	CASI SIEMPRE o SIEMPRE
9. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia eyaculó?	0	1	2	3	4	5
10. Durante las últimas 4 semanas, durante la estimulación o la relación sexual, ¿con qué frecuencia tuvo una sensación de orgasmo (con o sin eyaculación)?	0	1	2	3	4	5

Las siguientes dos preguntas se refieren al deseo sexual, definido como una sensación que puede ser un deseo de tener una experiencia sexual (por ejemplo, masturbación o relación sexual), un pensamiento sobre una relación sexual o un sentimiento de frustración por no tener una relación sexual.

	CASI NUNCA o NUNCA	EN ALCUNOS MOMENTOS	BUENA PARTE DEL TIEMPO	LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO	CASI SIEMPRE o SIEMPRE
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido un deseo sexual?	1	2	3	4	5

	MUY BAJO o NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría su nivel de deseo sexual?	1	2	3	4	5

	MUY INSATISFECHO	BASTANTE INSATISFECHO	NI SATISFECHO NI INSATISFECHO	BASTANTE SATISFECHO	MUY SATISFECHO
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con su vida sexual en general?	1	2	3	4	5
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuál ha sido el grado de satisfacción con la relación sexual con su pareja?	1	2	3	4	5

	MUY BAJO o NULO	BAJO	MODERADO	ALTO	MUY ALTO
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo calificaría la confianza que tiene en poder lograr y mantener una erección?	1	2	3	4	5

A = Acto sexual;

Se define como la penetración de la pareja.

B = Actividad sexual;

Incluye el acto sexual, caricias, juegos anteriores al acto y la masturbación.

C = Eyacular;

Se define como la expulsión de semen del pene (o la sensación de hacerlo).

D = Estimulación sexual;

Incluye situaciones como juegos amorosos con una pareja o mirar fotos eróticas, etc.

## APÉNDICE 2: ERECTION HARDNESS SCORE

Nombre:	<input type="text"/>	Fecha:	<input type="text"/>
Apellido:	<input type="text"/>	NHC:	<input type="text"/>

### ESCALA DE RIGIDEZ PENEANA (EHS)

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Fecha de evaluación \_\_\_\_\_

#### EHS

##### What is your erection hardness score?

Please choose the number that best describes the most frequent condition of your penis during sexual activity over the last four weeks.

1. Penis is larger but not hard.
2. Penis is hard but not hard enough for penetration.
3. Penis is hard enough for penetration but not completely hard.
4. Penis is completely hard and fully rigid.

#### EHS español

##### ¿Cómo puntuaría la dureza de su erección?

Por favor escoja la respuesta que mejor describa el estado más frecuente de su pene durante la actividad sexual durante las últimas cuatro semanas.

1. El pene aumenta de tamaño pero no llega a estar duro.
2. El pene está duro pero no lo suficiente como para poder penetrar.
3. El pene está suficientemente duro como para la penetración pero no completamente duro.
4. El pene está completamente duro y plenamente rígido.

### APÉNDICE 3: ESCALA ANALÓGICA VISUAL (VAS)

